



22.TOUKOKUUTA.2020

LEUKALUUN AUTOINFLAMMATORINEN OSTEOMYELIITTI:
TUTKIMUS TAUDINKUVASTA, DIAGNOSTIIKASTA JA
HOIDOSTA 10 VUODEN POTILASAINEISTOSTA


TUTKIELMA

HLK MERI GRÖNHOLM

meri.gronholm@helsinki.fi

OHJAAJA: HANNAMARI VÄLIMAA

Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta



HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta		Laitos	
Lääketieteellinen tiedekunta		Medicum, Virologian osasto	
Tekijä			
Meri Grönholm			
Työn nimi			
Leukaluun autoinflammatorinen osteomyeliitti			
Oppiaine			
Suu- ja leukakirurgia			
Työn laji	Aika	Sivumäärä	
Tutkielma	22.5.2020	40	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Leukaluun osteomyeliitti on harvinainen sairaus, jolla katsotaan olevan kaksi pääasiallista etiologialtaan toisistaan eroavaa muotoa: leukaluun bakterielli osteomyeliitti ja leukaluun autoinflammatorinen osteomyeliitti. Ensimmäisen aiheuttaa bakteerin invaasio luuhun, esimerkiksi hammasperäisen infektion seurauksena. Jälkimmäisessä on kyse sterilistä luupesäkkeestä ja autoinflammatorisesta reaktiosta, jonka käynnistymisen syy on toistaiseksi tuntematon.</p> <p>Leukaluun kroonisen bakteriellin osteomyeliitin ja leukaluun kroonisen autoinflammatorisen osteomyeliitin kliiniset oireet sekä luutulehduspesäkkeen radiologinen näkymä muistuttavat toisiaan. Tämä tekee diagnostiikasta haastavaa ja siksi tällä hetkellä krooninen, ei bakteeriperäinen osteomyeliitti tunnistetaan huonosti. Potilaalle oikean diagnoosin ja hoidon saaminen voi kestää vuosia.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena oli helpottaa ja nopeuttaa leukaluun autoinflammatorisen osteomyeliitin diagnostiikkaa. Tutkimus toteutettiin analysoimalla potilasaineisto, johon sisältyi HUS Pää- ja kaulakeskuksen suu- ja leukasairauksien linjassa diagnosoidut leukaluun osteomyeliittipotilaat vuosina 2008-2018. Tutkimuskriteerit täytti 77 potilasta. Tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin osteoradioneekroosia sekä bisfosfonaattien aiheuttamaa osteomyeliittia sairastavat potilaat.</p> <p>Tutkimuksen tulosten perusteella voidaan päätellä, että potilaan iän, oireiden, löydösten ja mahdollisten osteomyeliitille altistavien tekijöiden tunnistamisen perusteella voidaan arvioida melko luotettavasti, onko potilaan osteomyeliitti bakterielli vai autoinflammatorinen. Bakteeriviljely luunäytteistä tulee tehdä mahdollisimman aseptisellä tekniikalla, jotta mahdollinen sylki- tai ihokontaminaatio voidaan välttää. Myös mikrobilöydösten oikea tulkinta ja erityisesti näytekontaminaation mahdollisuuden huomioon ottaminen on tärkeää. Erityisesti epäily autoinflammatorisesta osteomyeliitista tulisi herätää, jos osteomyeliitti ei ole merkivä, sen taustalla ei ole hammasperäistä infektiota tai hampaan poistoa, oirejaksot ovat toistuvia, potilas on alle 20-vuotias tai potilas ei ole saanut mikrobilääkehoidolle vastetta, vaan oireet palaavat aina uudestaan mikrobilääkityksestä huolimatta.</p>			
Avainsanat			
Maxillofacial Pathology, Osteomyelitis, Jaw diseases, Autoimmune Diseases			
Säilytyspaikka			
Helda			
Muita tietoja			

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. Leukaluun osteomyeliitti	2
2.1 Akuutti bakterielli osteomyeliitti	2
2.2 Krooninen bakterielli osteomyeliitti.....	3
2.3 Autoinflammatorinen osteomyeliitti.....	4
3. Leukaluun osteomyeliitin oireet	6
4. Leukaluun osteomyeliitin diagnostiikka	7
4.1 Kuvantaminen	7
4.2 Biopsia	7
4.3 Bakteeriviljely.....	8
4.4 Erotusdiagnostiikka	9
5. Leukaluun osteomyeliitin hoito	12
5.1 Mikrobilääkkeet	12
5.2 Kirurgia	12
5.3 Antiresorptiiviset lääkkeet.....	13
5.4 Hyberbaarinen happihoito.....	14
6. Leukaluun osteomyeliitti osana eräitä syndroomia	16
6.1 CRMO.....	16
6.2 SAPHO.....	17
7. Tutkimuksen tavoitteet	19
8. Tutkimusaineisto - ja menetelmät	20
9. Tulokset	22
9.1 Ikä ja sukupuoli	22
9.2 Tupakointi, alkoholi ja huumeet	23
9.3 Mahdollinen taudin laukaiseva tekijä.....	24
9.4 Tutkimukset	25
9. 5 Oireet.....	26
9.6 Mikrobilöydökset	27
9.7 Hoito	30
9.8 SAPHO & CRMO	31
10. Pohdinta	32
11. Johtopäätökset	36
12. Lähdeluettelo	37

1. Johdanto

Autoinflammatorinen osteomyeliitti eli krooninen, ei bakteeriperäinen osteomyeliitti (CNO, chronic nonbacterial osteomyelitis) on harvinainen sairaus, johon liittyvät steriilit luutulehduspesäkkeet. Luutulehduspesäkkeet ovat tyypillisesti pitkäaikaisia tai toistuvia ja useimmiten ne kehittyvät kehon pitkiin luihin. Leesioita voi kuitenkin esiintyä missä tahansa luuston osassa ja 1,5-3% pesäkkeistä ilmenee alaleukaluussa. Taudinkuva vaihtelee yksipesäkkeisestä monipesäkkeiseen sekä akuuteista, itsestään paranevista leesioista kroonisiin tulehduspesäkkeisiin. Sairauden tarkkaa etiologiaa ei tunneta. (1)

Tässä tutkimuksessa keskitytään leukaluussa esiintyvään osteomyeliittiin. Alaleukaluun osteomyeliitin tyypillisiä oireita ovat leukaluun kipu sekä turvotus. Lisäksi osalla potilaista esiintyy trismusta eli suun avausrajoitusta ja päänsärkyä. Kuumetta ja muita yleisoireita ilmenee pienellä osalla potilaista. Suurimpaan osaan leukaluun osteomyeliittitapauksista ei liity muita sairauksia, mutta on olemassa joitakin oireyhtymiä, joihin voi liittyä multifokaalinen krooninen osteomyeliitti tai osteomyeliitin rinnalla ilmetä iho- ja niveloireita.

Suurimmassa osassa tavallisista hammaslääkäriin tai lääkärin kohtaamista tapauksista leukaluun osteomyeliitti on bakteerien aiheuttama. Tulehduksen leukaluussa laukaisee yleensä kirurginen toimenpide, kuten hampaan poisto, trauma, leukaluun murtuma tai jokin hammasperäinen infektio, joka mahdollistaa bakteerien invaasion luuhun. Kliiniset oireet sekä radiologinen näkymä bakteerin aiheuttamassa luutulehduksessa ja steriilissä luutulehduspesäkkeessä muistuttavat toisiaan. Tämä tekee diagnostiikasta haastavaa ja siksi toistaiseksi krooninen, ei bakteeriperäinen osteomyeliitti tunnistetaan huonosti. Tutkimuksen tavoitteena on helpottaa ja nopeuttaa tämän harvinaisemman leukaluun osteomyeliitin muodon tunnistamista.

2. Leukaluun osteomyeliitti

Osteomyeliitillä tarkoitetaan luuytimen alueelle ulottuvaa luutulehdusta. Luun tulehduksen aiheuttaa joko bakteerin invaasio luuhun tai kyseessä voi olla autoinflammatorinen reaktio häiriintyneen immunologisen reaktion seurauksena. Sekä leukaluun bakterielli että autoinflammatorinen osteomyeliitti ovat harvinaisia sairauksia. Suomessa todetaan vuosittain noin 200 akuuttia luutulehdusta ja 300 kroonista luutulehdusta, joista alle 10% esiintyy leukaluiden alueella. (2) Autoinflammatorisen osteomyeliitin (CNO) esiintyvyys on n. 1/1000000 (3). CRMO (Chronic, recurrent, multifocal osteomyelitis) -potilaiden leesioista n. 1,5-3% esiintyy alaleuassa eli mandibulassa (1).

Osteomyeliittiä esiintyy leukojen alueella useammin mandibulassa kuin yläleuassa eli maksillassa. Tämä johtuu pääasiassa ylä- ja alaleuan erilaisesta verenkierrosta. Maksillassa on parempi verenkierto, kapeampi korteksi ja vähemmän luumassaa kuin mandibulassa. Tämä mahdollistaa sen, että tulehdustila maksillassa ei jää luuhun, vaan mätä ja tulehdusnesteet siirtyvät ympäröiviin kudoksiin ja mm. poskionteloihin. Mandibulassa sen sijaan on suhteellisen huono verenkierto, jonka muodostaa ensisijaisesti mandibulaarikanavan arteria alveolaris inferior sekä toissijaisesti periosti. Mandibulan korteksi on paksumpi ja luumassa tiheämpi kuin maksillassa. Täten mandibulan verenkierto häiriintyy helpommin ja tulehdustila pääsee syntymään. (4)

Leukaluun osteomyeliitin riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt esimerkiksi diabeteksen, HIV:in, kemoterapian tai suonensisäisten huumeiden käytön takia. Myös tupakointi nostaa osteomyeliitin riskiä. Osteomyeliittiä kuitenkin esiintyy myös potilailla, joilla näitä riskitekijöitä ei ole. (2)

2.1 Akuutti bakterielli osteomyeliitti

Akuutti bakterielli osteomyeliitti on voimakasoireinen sairaus, johon liittyy tavanomaisten osteomyeliitin oireiden (kipu, turvotus, trismus) lisäksi usein kuume, pahoinvointi, korkea CRP ja leukosytoosi. Sen aiheuttaa bakteerin invaasio leukaluuhun ja useimmissa tapauksissa tämän on mahdollistanut hammasperäinen infektio. (5) Muita raportoituja akuutin osteomyeliitin aiheuttajia ovat hampaan poisto ja siitä seurannut bakteerin invaasio luuhun, luun traumaattinen murtuma, nekroottinen ulseroiva gingiviitti ja noma (6).

Akuutissa osteomyeliitissä tulehdus etenee nopeasti ja sen parantuminen itsekseen ilman oikein kohdennettua mikrobilääkehoitoa on epätodennäköistä (5). Muuhun hoitoon kuuluu

absessin avaus ja märkäeritteen poisto sekä myöhemmin mahdollinen kirurginen rekonstruktio. Taudin aikainen diagnosointi sekä bakteeriviljelynäytteet ovat avainasemassa sen hoidossa. (6)

Staphylococcus aureus on akuutin osteomyeliitin yleisin taudinaiheuttaja, mutta usein mukana on myös streptokokkeja ja anaerobeja bakteereita. Patogeenit aiheuttavat kudoksessa akuutin tulehdusreaktion, joka johtaa turvotukseen ja märkämuodostukseen. Tämän seurauksena luun verenkierto häiriintyy, ravinnon saanti estyy ja luu menee kuolioon eli nekrotisoituu. Lopulta paineen vaikutuksesta märkäerite poistuu alueelta purkautuen joko poskionteloon, suuonteloon tai iholle. Märkäerite voi läpäistyään korteksin levitä periostin alla ja vähentää siten luun ravinnonsaantia entisestään. Luun nekroottisista osista muodostuu sekvestereitä, eli kuolioon menneitä luun kappaleita, joita ympäröi märkäerite. Nämä sekvesterit voivat spontaanisti irrota suuonteloon tai jäädä leuan alueelle ylläpitämään infektiota. Periosti tuottaa reaktiivisesti uutta luuta, joka voi estää sekvesterien spontaanin poistumisen alueelta. Pitkään kestänyt tila voi myös johtaa patologiseen murtumaan leukaluussa. (7)

Akuutti osteomyeliitti voi olla merkki piilevästä sairaudesta kuten diabeteksesta, immuunivajeesta, autoimmuunisairaudesta tai alkoholismista. Vaihtoehtoisesti se voi liittyä esimerkiksi leuan alueen säteilytyksen seurauksena huonontuneeseen verenkiertoon tai harvinaisiin luusairauksiin, kuten Pagetin tautiin tai osteopetroosiin. (7)

2.2 Krooninen bakterielli osteomyeliitti

Riippuen eri lähteistä leukaluun osteomyeliittia pidetään kroonisena, kun se on kestänyt yli 4-6 viikon ajan (8). Akuutti osteomyeliitti muuttuu pitkittyessään krooniseksi osteomyeliitiksi. Leukaluun kroonisessa osteomyeliitissä ei kuitenkaan välttämättä ole missään vaiheessa akuutin osteomyeliitin tapaista vaihetta, jossa potilas kokisi yleisoireita, kuten kuumetta. Kroonisen leukaluun osteomyeliitin oireet ovat usein lievemmät kuin akuutin tulehduksen oireet ja usein tauti pitkittyy useiden kuukausien tai jopa vuosien kestoiseksi. Taudinkuva on vaihteleva ja potilailla on usein pitkiä oireettomia jaksoja, kunnes oireet taas palaavat. Potilaan kokemia yleisiä oireita ovat kipu, märkiminen ja leuan alueen tunnottomuus. (9)

Kroonisen bakteriellin osteomyeliitin taustalla on usein jokin trauma tai hammasperäinen infektio, jonka avulla bakteeri on joutunut luuhun ja aiheuttanut siinä tulehdusreaktion. Kulkuväylänä voi toimia esimerkiksi infektoitunut hammas, hampaan poistokuoppa tai muu

leikkaushaava. Patogeeni aiheuttaa luussa inflammaatioprosessin, jonka seurauksena luun verenkierto heikkenee ja luu myöhemmin hapenpuutteen takia nekrotisoituu. (8)

Krooniselle bakteriellille osteomyeliitille tyypillistä on matala-asteinen infektio, sekvesterisointi ja fistelit eli suuontelon tai ihon ja luun välille muodostunut yhteys. Myös vakavat komplikaatiot, kuten patologiset murtumat, sekä hermovauriot ovat yleisiä. Parantuakseen krooninen bakterielli osteomyeliitti leukaluussa vaatii usein kirurgista hoitoa yhdistettynä pitkään mikrobilääkehoitoon. Nekroottisen luun verenkierto on heikko, joten mikrobilääkehoito vaatii useimmiten kirurgisen intervention (sekvesterien poiston, luun puhdistuksen) päästäkseen penetroitumaan kudokseen tehokkaasti. (9)

Suurin osa leukaluun osteomyeliittiä aiheuttavista bakteereista kuuluu suun normaaliin mikrobistoon. Tästä syystä leukaluun osteomyeliitti voi puhjeta seurauksena systeemisairaudesta, joka vaikuttaa luun verenkiertoon ja sitä kautta heikentää kudoksen paranemispotentiaalia, jos suun bakteeri on päässyt jollain mekanismilla luuhun tunkeutumaan. Esimerkiksi korkea verenpaine ja diabetes muokkaavat pitkällä aikavälillä potilaan verisuonitusta jäykentäen verisuonia ja vähentäen hiussuonten määrää. Systeemisairauksilla ja leukaluun osteomyeliitillä on havaittu olevan yhteys, joten potilaan mahdolliset diagnosoimattomat systeemisairaudet on syytä tutkia ja hoitaa. (9)

2.3 Autoinflammatorinen osteomyeliitti

Autoinflammatorisen osteomyeliitin muut kirjallisuudessa usein käytetyt nimet ovat krooninen, ei bakteeriperäinen osteomyeliitti, steriili osteomyeliitti ja primaari krooninen osteomyeliitti. Sen oirekuvaan kuuluvat inflammaatio-oireet leukaluussa, ilman bakteriellille osteomyeliitille tyypillisen märkäeritteen, fistelien tai sekvesterien muodostumista. Taudille on tyypillistä alkaa ilman akuuttia vaihetta tai tunnistettua laukaisevaa tekijää. Suurimmassa osassa tapauksista taudin oireet ovat kausittaisia ja ilmenevät voimakkaina, muutamasta päivästä muutamiin viikkoihin kestäväenä oirejaksona, jota seuraa myöhemmin pitkä oireeton tai lähes oireeton kausi. Taudin aktiivisessa vaiheessa tavanomaisia oireita ovat leukaluun kipu ja posken turvotus sekä suun avausrajoitus. Harvinaisempia oireita ovat turvonneet imusolmukkeet sekä alaleuan tunnottomuus. (10)

Kirjallisuuden mukaan steriilin osteomyeliitin tai CRMO:n (chronic, recurrent, multifocal osteomyelitis) prevalenssi on n. 1/1000000. Kyseessä on kuitenkin harvinainen ja mahdollisesti alidiagnosoitu sairaus, joten prevalenssi on todennäköisesti todellisuudessa suurempi. Aasiassa ja Euroopassa on raportoitu eniten tapauksia maailmassa, mutta tämä

todennäköisesti johtuu siitä, että tauti on paremmin tunnettu Euroopan ja Aasian alueella, kuin muualla maailmassa, eikä etnisyydellä tiedetä olevan vaikutusta taudin esiintyvyyteen. Steriili osteomyeliitti vaikuttaa olevan yleisempää naisilla (64%) kuin miehillä. Yli 90%:ssa tapauksista oireet alkavat alle 18-vuotiaana. (3)

Steriilin osteomyeliitin etiologiaa tai patofysiologiaa ei tunneta. Tiedetään kuitenkin, että autoinflammatoriset osteopatiat ovat seurausta synnynnäisen immuunijärjestelmän toimimattomuudesta. Puolustussolujen ja sytokiinien häiriintynyt säätely johtaa immuunipuolustuksen solujen tunkeutumiseen luuhun, vaikka luussa ei ole taudinaiheuttajaa, jota vastaan puolustautua. Tämän seurauksena luun osteoklastit erilaistuvat ja aktivoituvat, käynnistäen osteolyysin ja luun remodellaation. (11)

CRMO-potilaiden tutkimuksissa on saatu selville, että epätasapaino tulehdusta edistävien ja tulehdusta hillitsevien sytokiinien välillä on merkittävässä roolissa luutulehduspesäkkeiden synnyssä. Merkittävät tulehdusta edistävät sytokiinit ovat IL-6 ja TNF- α ja vastaavasti tulehdusta hillitsevä IL-10. Nämä sytokiinit osallistuvat luun hajottamiseen ja uudelleenmuodostumiseen säätelemällä kasvutekijä RANK-ligandia, joka suosii osteoklastien erilaistumista ja aktivaatiota. IL-6 ja TNF- α indusoivat RANK-ligandia, kun vastaavasti IL-10 vaimentaa sen toimintaa. CRMO-potilaiden seerumissa nähdään sytokiinien IL-6 ja TNF- α kohonnut määrä, kun taas IL-10 määrä on alentunut tai olematon. (11)

Steriilillä osteomyeliitillä on ajateltu olevan osittain geneettinen tausta. Tätä ajatusta tukee se, että autoinflammatorisia luuleesioita sisältävät sairaudet Majeedin syndrooma ja DIRA (deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist) ovat molemmat linkittyneet tiettyyn geeniin (Majeedin syndrooma mutaatioon geenissä LPIN2 ja DIRA mutaatioon geenissä IL1RN). Eläimillä, kuten hiirillä ja koirilla on autoinflammatoristen luuleesioiden taustalla havaittu geneettisiä tekijöitä. Tämän lisäksi ihmisillä on tavattu sukuja, joissa usealla jäsenellä on steriili osteomyeliitti sekä tapauksia, joissa ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella esiintyy Chronin tautia, psoriasista tai muuta kroonista inflammatorista sairautta. Tutkimuksissa kromosomin 18q21.3–18q22 ja CRMO:n välillä on havaittu mahdollinen yhteys. (11)

3. Leukaluun osteomyeliitin oireet

Leukaluun osteomyeliitin yleisimmät oireet ovat kipu (90%), turvotus (86%), tuntuu puutokset/muutokset (50%) ja trismus (31%) (12). Akuuteissa osteomyeliiteissä oireet ovat usein voimakkaammat kuin kroonisissa osteomyeliiteissä kivun ollessa intensiivisempää ja turvotuksen kovempaa. Akuuteissa tapauksissa potilailla voi myös esiintyä kuumetta ja muita yleisinfektion oireita. Kroonisissa leukaluun osteomyeliiteissä kipua on kuvailtu syväksi ja jomottavaksi, ja siihen liittyy usein pahoinvointia ja ruokahaluttomuutta. Bakteriellissa kroonisessa leukaluun osteomyeliitissä merkivä fistelöinti on myös yleistä (37%). (13) Näiden oireiden lisäksi potilailla esiintyy muita harvinaisempia oireita, kuten päänsärky, hampaiden liikkuvuus ja patologinen murtuma (14).

4. Leukaluun osteomyeliitin diagnostiikka

Leukaluun osteomyeliitin diagnosointi alkaa kliinisestä tutkimuksesta. Kliiniseen kuvaan sopivat edellisessä kappaleessa mainitut oireet. Bakteriellin leukaluun osteomyeliitin taustalla on usein jokin trauma tai kirurginen hammaslääketieteellinen toimenpide, kuten hampaan poisto tai implantointi, jonka seurauksena infektio on päässyt syntymään. Nämä mahdolliset leukaluun osteomyeliitille altistavat tekijät tulee ottaa diagnoosin tekovaiheessa huomioon.

4.1 Kuvantaminen

Yleisiä kuvantamismenetelmiä ovat panoraamatomografia (PTG), kartiokeilatietokonetomografia (KKT^T), tietokonetomografia (T^T) sekä magneettikuvaus (MRI). PTG antaa hyvän yleiskuvan leukojen patologisista muutoksista ja se on ensisijainen kuvantamismenetelmä hampaan poiston jälkeisten komplikaatioiden, paikallisten haavainfektioiden, mandibulan murtumien, sekvestereiden ja osteomyeliitin diagnostiikassa. KKT^T antaa luuleesioista PTG:tä huomattavasti tarkemman kolmiulotteisen kuvan. T^T ja MRI soveltuvat pehmytkudosten kuvantamiseen ja niitä käytetään erotusdiagnostisesti mm. maligniteettien mahdollisuuden poissulkemisessa. (2)

Ensimmäiset leukaluun radiologisesti havaittavat muutokset ilmaantuvat noin 8–10 päivän kuluttua osteomyeliitin alkamisesta, joten aivan alkuvaiheen diagnostiikassa perusröntgentutkimuksista ei ole suurta hyötyä. 30-50 prosenttia luusta täytyy olla demineralisoitunut, ennen kuin se on mahdollista radiologisesti havaita. (5) Röntgenkuvassa kroonisen osteomyeliitin aiheuttama luun tiheyden väheneminen näkyy radiolusenttina, epätarkkarajaisena muutoksena ja luurajan hämärtymisinä. Myöhemmissä vaiheissa röntgenkuvassa on mahdollista havaita radio-opaakkeja sekvestereitä. (15)

4.2 Biopsia

Kroonisen leukaluun osteomyeliitin diagnosoinnin yhteydessä otetaan usein luubiopsia maligniteetin mahdollisuuden poissulkemiseksi. Biopsian avulla voidaan sulkea pois mm. lymfooman, leukemian ja primaarisen tai sekundaarisen tuumorin mahdollisuus. (16)

Osteomyeliitti aiheuttaa muiden infektioitautien tapaan luuhun paikallisen tulehdusreaktion. Luuaines pehmenee ja hajoaa. Tulehdusalueen ympärillä nähdään usein reaktiivista uudisluun muodostusta. Luun infektio kroonistuu herkästi, sillä verenkierto on luussa ja erityisesti mandibulan alueella melko heikko. (17) Tulehtunut luu on histologisesti tiheää ja

skleroottista. Suurin osa hohkaluun onteloista on täyttynyt luulla tai fibroottisella kudoksella. Osteoklastien määrä on vähentynyt tai ne ovat vahingoittuneita. Joissain tapauksissa luun sisältä voidaan löytää kalsifioitunutta rustoa, jonka osteoklastit olisivat normaalitilassa resorboineet. (9)

Bakteriellin osteomyeliitin luubiopsioissa suurin osa näytteestä muodostuu nekroottisesta kudoksesta. Näytteissä havaitaan osteosyyttien häviäminen lakuunoistaan, luun reuna-alueiden resorptiota sekä bakteerien kolonisaatiota. Luuytimessä nähdään tuhoutuneita osteoblasteja, toiminnaltaan tehostuneita osteoklasteja sekä tulehdussoluja. Sekvesterien ja absessionkaloiden muodostus on yleistä. (6)

Steriilin osteomyeliitin luubiopsioissa leukaluun skleroottisilla alueilla havaitaan luun epäjärjestäytynyttä trabekulaatioita, joka on syntynyt luun voimakkaan uudismuodostuksen seurauksena. Näytteissä havaitaan fibroosia sekä tuhoutuneita lymfosyyttejä ja plasmasoluja. Monissa näytteissä on havaittavissa mikroabsessien muodostusta. Toisin kuin bakteriellissa osteomyeliitissä, nekroosia, bakteerikolonisaatioita tai märkää ei tyypillisesti ole havaittavissa. (6)

4.3 Bakteeriviljely

Biopsian yhteydessä tehdään luokappaleesta usein bakteeriviljely, jonka avulla mahdollisesti tarvittava mikrobilääkehoito voidaan kohdistaa oikein. Jos bakteeriviljelylöydös on negatiivinen, viittaa tulos yleensä ensisijaisesti steriiliin osteomyeliittiin. Bakteeriviljely on mahdollista tehdä myös märkänäytteestä, ilman biopsiaa, jos kyseessä on märkivä bakterielli osteomyeliitti.

On todettu kannattavaksi ottaa bakteerinäyte mieluummin kudoksenäytteestä kuin märkänäytteestä. Kudoksessa bakteerien määrä on suurempi ja märkäerite sisältää yleensä lähinnä kuolleita organismeja ja solujätettä. Bakteerinäytteitä on yritetty ottaa myös verestä, mutta tämä tapa on todettu leukaluun osteomyeliitissä huonoksi menetelmäksi. Tutkimuksissa veren ja luunäytteen bakteerikannan yhteneväisyys oli vain 30%. (18)

Bakteerinäytteet tulee lähettää laboratorioon mahdollisimman nopeasti, erityisesti anaerobisten lajien säilymisen turvaamiseksi. Anaerobiset lajit voidaan menettää kahdessa tunnissa kun taas aerobiset lajit säilyvät viljelykelpoisina pidempään. Viljelyn yhteydessä tutkitaan bakteerien mikrobilääkeherkkyys, jotta lääkitys osataan kohdistaa oikein. (18)

93% kroonisista bakterielleistä osteomyeliiteistä on polymikrobiaalista alkuperää, keskimäärin 3,9 bakteeriviljelyllä todettua organismia per näyte. Luun bakteerikanta myös muuttuu tulehduksen edetessä. Alkuperäinen tulehduksen alkuun saanut bakteeri on usein syrjäytetty muiden patogeenien toimesta osteomyeliitin myöhäisemmissä vaiheissa. On todennäköistä, että pitkittyneen infektion seurauksena bakteerimassa muuttuu aluksi aerobisesta myöhemmin anaerobiseksi johtaen mahdollisesti suurempaan hoitoresistenssiin. Tästä syystä tuoreet viljelynäytteet ovat tärkeä apu mikrobilääkityksen oikein kohdentamisessa. (19)

Autoinflammatorisella osteomyeliitillä ei ole tämän hetkisen tiedon mukaan mikrobiologista alkuperää. Märkänäytettä ei autoinflammatorisessa osteomyeliitissä voida ottaa sen puutteen vuoksi ja yleensä luunäytteistä ei ole saatu kasvamaan bakteereja. Mahdollinen positiivinen bakteeriviljelylöydös sisältää usein normaalia suun tai ihon flooraa, kuten aerobisia streptokokkeja ja stafylokokkeja sekä anaerobeja bakteereita, kuten *Prevotella*-lajeja, minkä takia tulos on tulkittavissa esimerkiksi sylki- tai ihokontaminaatioksi etenkin, jos löydökset ovat niukkoja. Näytteet otetaan yleensä intraoraalisesti ja siksi sylkikontaminaation riski on suuri. (8)

4.4 Erotusdiagnostiikka

4.4.1 Osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosissa luu on mennyt kuolioon, kun taas osteomyeliitissä on kyse luun tulehduksesta. Leukaluun osteonekroosin voi aiheuttaa säteily (osteoradionekroosi) tai tietyt lääkkeaineet (lääkeaineen aiheuttama osteonekroosi). Pitkälle edenneessä osteomyeliitissä tapahtuu myös luun nekrotisoitumista ja sekvesteroitumista. Osteomyeliitti, osteoradionekroosi ja lääkeaineen aiheuttama osteonekroosi muistuttavat kaikki histologisesti, radiologisesti, sekä kliinisesti toisiaan. Kaikilla kolmella on kuitenkin eri alkuperä ja niihin on käytössä jossain määrin erilaiset hoitomenetelmät ja siksi ne on tärkeä erottaa toisistaan. (19)

4.4.1.1 Osteoradionekroosi

Leukaluun osteoradionekroosi (ORNJ, osteoradionecrosis of the jaw) on pään ja kauan alueen tuumoreiden sädehoitoon liittyvä haitallinen komplikaatio. Osteoradionekroosin määritelmänä on limakalvon alta paljastunut säteilytetty luu, joka ei parane 3 kuukauden aikana, vaikka tuumori on poistunut. Taudin patogeneesi ei ole vielä täysin selkeä, mutta sen ajatellaan liittyvän säteilytyksen aiheuttamaan verisuonten tuhoutumiseen ja sitä kautta luun vähentyneeseen hapensaantiin. (20)

Osteoradioneekroosi on usein liitetty yhteen hampaistoon kohdistuneisiin kirurgisiin toimenpiteisiin, kuten hampaiden poistoihin. Ideaalisesti nämä tulisi suorittaa vähintään 21 päivää ennen sädehoidon aloitusta. Jos hampaiden poisto sädehoidon jälkeen on välttämätöntä, tulee se suorittaa mikrobilääkeprofylaksiassa ja mahdollisimman atraumaattisesti. (19)

Osteoradioneekroosin kliiniset oireet ovat osiltaan samanlaiset kuin osteomyeliitin. Näitä ovat esimerkiksi kipu, trismus ja alueen märkäeritys. Myös neurologisia oireita, kuten tunnottomuutta, pistelyä ja makuaistin häiriöitä saattaa esiintyä. Ruokaa voi pakkautua alueelle, jossa luu on paljastunut. (20)

4.4.1.2 Lääkeaineen aiheuttama osteonekroosi

Lääkeaineen aiheuttama osteonekroosi (MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaw) on tila, jossa leukaluu etenevästi nekrotisoituu ja tuhoutuu potilailla, jotka ovat käyttäneet antiresorboivaa tai antiangiogeenistä lääkitystä. Antiresorboivia lääkeaineita ovat suun kautta annettavat tai laskimoon annosteltavat bisfosfonaatit sekä RANK-ligandi-inhibiittori denosumabi. Molempia käytetään osteoporoosin hoidossa sekä eri syöpien luustometastaasien komplikaatioiden ennaltaehkäisyyn. (21) Suun kautta annosteltavia bisfosfonaatteja käytetään myös mm. osteoporoosin, osteopenian ja harvinaisten syndroomien, kuten Pagetin taudin ja osteogenesis imperfectan hoitoon. Antiangiogeeniset lääkeaineet (bevasitsumabi ja vatalanibi) vaikuttavat uusien verisuonten muodostukseen ja niitä käytetään eräiden edenneiden syöpien hoidossa. (22)

Osteonekroosin riski liittyy erityisesti luun hajoamista estäviin hoitoihin. Vaikka lääkeaineannokset ovat syöpiin liittyvien luustomuutosten hoidossa huomattavasti suuremmat kuin osteoporoosin hoidossa, osteonekroosia esiintyy kuitenkin myös osteoporoosin lääkehoidon yhteydessä. Etenkin tällöin osteonekroosi liittyy lääkkeen kumulatiivisiin vaikutuksiin. Oraaliset bisfosfonaatit aiheuttavat osteonekroosia yleensä vasta monen vuoden käytön jälkeen, kun taas laskimoon annosteltava bisfosfonaatti ja denosumabi voivat aiheuttaa leukakomplikaatioita jo ensimmäisen annostuksen jälkeen. Lääkeaineen aiheuttaman osteonekroosin syntymekanismi ei ole täysin tunnettu, eikä tiedetä, miksi sitä esiintyy yleisesti nimenomaan leukaluussa eikä esimerkiksi kehon pitkissä luissa. (22)

Lääkeaineen aiheuttamalle osteonekroosille tyypillisiä kliinisiä oireita ovat luun paljastuminen ja ympäröivän kudoksen turvotus, punoitus ja fistelöinti. Alkuvaiheessa osteonekroosipotilaan ainoa oire voi olla leuan alueen kipu, toisaalta joskus luu paljastuu täysin kivuttomasti. Limakalvohaavauma ei parane, koska sen alla on nekroottinen

luusekvesteri eli kuolioon mennyt luun osa. Oireet ovat osittain samankaltaiset kuin kroonisessa osteomyeliitissä. (23)

Leukaluun osteonekroosin laukaiseva tekijä on usein hampaistoon kohdistuva kirurginen toimenpide. Tämän vuoksi osteonekroosin riskiä voidaan huomattavasti pienentää siirtämällä tietyt invasiiviset hammastoimenpiteet, kuten hampaan poisto tai syvien ientaskujen puhdistaminen ajalle ennen lääkehoidon aloitusta. Tämän takia potilaan hampaat tulisi hoitaa ennen antiresorboivan lääkehoidon aloittamista mahdollisimman hyvälle tasolle ja tämän jälkeen potilaan tulee pitää suuhygieniasta erityisen hyvää huolta. (24)

4.4.2 Muut erotusdiagnostiset vaihtoehdot

Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja bakteriellille leukaluun osteomyeliitille ovat mm. Pagetin tauti, hypersementoosi, fibroottinen dysplasia sekä malignit luutuumorit. Erotusdiagnostisia, maligneja vaihtoehtoja autoinflammatoriselle leukaluun osteomyeliitille ovat mm. osteosarkooma, kondrosarkooma, Edwingin sarkooma, non-Hodgkin-lymfooma, histiosytoosi X, leukemia ja neuroblastooma. Sen benignejä vaihtoehtoja ovat mm. fibroottinen dysplasia, fibroomat, juveniili parotiitti, krooninen sialadeniitti, Pagetin tauti ja sementtooma. (8)

5. Leukaluun osteomyeliitin hoito

5.1 Mikrobilääkkeet

Mikrobilääkehoitoa käytetään akuutin ja kroonisen bakteriellin osteomyeliitin hoidossa. Sitä ei tulisi aloittaa potilailla ennen bakteeriviljelyä, jotta bakteerit voidaan tunnistaa ja mikrobilääke kohdistaa oikein. Luusta otettu näyte sisältää enemmän bakteereita kuin märkänäyte, joten sitä suositellaan bakteereita identifioidessa. Bakteerinäytteet on suositeltavaa lähettää laboratorioon mahdollisimman nopeasti, sillä etenkin anaerobibakteerit voivat tuhoutua nopeasti. (2)

Leukaluun osteomyeliitti on usein polymikrobiaalinen ja siksi yksi tai useampi mikrobilääke on yleensä aiheellinen. Tilanteesta riippuen mikrobilääke annostellaan joko alkuun suonensisäisesti ja sitten oraalisesti tai kokonaan oraalisesti. (2)

Penisilliini on edelleen yleisimmin käytetty antibiootti leukaluun osteomyeliitin hoidossa. Kuitenkin moni leukaluun tulehdusta aiheuttava bakteeri, kuten *Prevotella*-, *Porphyromonas*- ja *Fusobacterium*-lajit sekä stafylokokit voivat olla penisilliiniresistenttejä ja siksi usein käytetään penisilliiniryhmän lääkkeen ja klavulaanihapon yhdistelmää. Penisilliiniin yhdistetään usein myös metronidatsoli parantamaan mikrobilääkityksen tehoa anaerobibakteereihin. Beetalaktaamiallergikoille suositeltava antibiootti penisilliinin sijaan on klindamysiini, joka on yleensä tehokas stafylokokkeja, streptokokkeja ja anaerobisia bakteereja vastaan. Se ei kuitenkaan tehoa esimerkiksi *Eikenella corrodensin*, joka todetaan usein osteomyeliitissä. (2)

Akuutissa leukaluun osteomyeliitissä mikrobilääkitys on tärkein hoitomenetelmä ja usein kirurgiaa ei tarvita. Kroonisessa tulehduksessa sen sijaan nekroottisen luun verenkierto on heikkoa, joten antibiootin penetroituminen luuhun ei ole tehokasta. Tästä syystä mikrobilääkehoidon lisäksi leukaluun bakterielli osteomyeliitti vaatii usein myös kirurgista hoitoa, joka mahdollistaa antibiootin tehokkaan vaikutuksen. (25)

5.2 Kirurgia

Kirurgiaa käytetään sekä bakteriellin että steriilin leukaluun osteomyeliitin hoidossa, joskin bakteriellin osteomyeliitin hoidossa se on yleisempää (8). Osteomyeliitin kirurginen hoito tulee suunnitella yhdessä lääkehoidon kanssa. Ensilinjan kirurgisia toimenpiteitä ovat ennusteettomien hampaiden ja irtonaisten luokappaleiden poistot sekä absessien tyhjennys ja märkäeritteen poisto. (2)

Bakteriellin osteomyeliitin hoidossa kirurginen interventio on usein välttämätöntä. Nekroottisen luun huonon verenkierron takia antibiootit eivät pääse penetroitumaan kudokseen tehokkaasti ja mikrobilääkitys ei yksinään voi parantaa infektiota. Pitkittyneen infektion hoidossa kirurgisen intervention tarkoituksena onkin poistaa alueelta tulehtunut kudos ja nekroottinen luu sekä parantaa luun verenkiertoa. Nekroottisissa sekvestereissä ei ole lainkaan verenkiertoa ja ne tulee poistaa kokonaisina. Kun sekvesteri on muodostunut, se on helppo poistaa atraumaattisesti. (26)

Aikaisemmin osteomyeliitin hoidossa on käytetty myös radikaalimpia leikkaustapoja kuten dekortikaatioita. Dekortikaatiolla tarkoitetaan kortikaalisen luun poistoa sairaalta alueelta. Toimenpide voidaan tehdä intra- tai ekstraoraalisesti. Dekortikaation yhteydessä voidaan luuhun tehdä läpiporauksia verenkierron parantamiseksi ja paranemisen nopeuttamiseksi. (27) Nykyisin tämä hoitomuoto ei ole Suomessa enää yleisesti käytössä.

5.3 Antiresorptiiviset lääkkeet

5.3.1 Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatit inhiboivat voimakkaasti osteoklastien toimintaa ja näin estävät luun resorptiota. Sen lisäksi niillä on anti-inflammatorinen ja kipua lievittävä vaikutus. Kuitenkin pitkän aikavälin haittavaikutuksena ne lisäävät luun murtumariskiä ja osteonekroosin riskiä sekä heikentävät luun remodellaatiota. Välittöminä haittavaikutuksina injektion jälkeen monilla potilailla esiintyy kuumetta ja kivut voivat hetkellisesti lisääntyä. Itse infuusiokohta saattaa turvota ja olla kipeä. (28)

Bisfosfonaatteja käytetään leukaluun steriilin osteomyeliitin hoidossa. Yleisimmin käytössä olevat bisfosfonaatit tähän tarkoitukseen ovat pamidronaatti ja tsoledronihappo. Pamidronaattia on käytetty lasten steriilien osteomyeliittipesäkkeiden sekä CRMO:n hoidossa hyvin tuloksin. Pamidronaatti annostellaan suonensisäisesti ja yleensä muutamia kertoja 4 kuukauden välein, jotta haluttu tulos saadaan aikaiseksi. Tsoledronihappo on 2-3 kertaa tehokkaampaa, kuin pamidronaatti ja yleensä yksi tsoledronihappotiputus riittää potilaan oireiden lievittymiseen. Tsoledronihappoa käytetään aikuisilla steriilien osteomyeliittipesäkkeiden sekä SAPHO:n hoidossa. (29)

Bisfosfonaattien käytöstä steriilin osteomyeliitin hoidossa on saatu erittäin hyviä tuloksia, mutta niiden pitkäaikaisvaikutuksia leukaluun osteomyeliittipotilailla ei ole vielä tutkittu. Useilla potilailla bisfosfonaatin avulla tauti on saatu pitkäaikaiseen remissioon ja joillain

potilailla on raportoitu luun palautuneen radiologisesti lähes normaaliksi kolme vuotta bisfosfonaattihoidon jälkeen. Bisfosfonaattien pitkäaikaisessa käytössä lääkeaineen aiheuttaman osteonekroosin riski kasvaa, mutta tällä hetkellä ei ole olemassa tutkittua tietoa leukaluun osteomyeliitin hoidossa käytetyn bisfosfonaatin aiheuttamista osteonekroositapauksista. (8)

5.3.2 Denosumabi

Denosumabi on antiresorboiva lääkeaine, joka inhiboi luun resorptiota estämällä RANK-ligandia aktivoimasta sen RANK - reseptoria osteoklastien pinnalla. RANKL-RANK inhibitio estää osteoklastien erilaistumista, toimintaa ja selviytymistä ja siten vähentää luun resorptiota. (30)

Denosumabi ei ole yleisesti käytetty mandibulan kroonisen osteomyeliitin hoidossa, mutta sen käytöstä on saatu alustavia lupaavia tuloksia. Eräässä vuonna 2018 julkaistussa tapauselostuksessa on kuvattu kaksi potilastapausta, joita oli vuosien ajan hoidettu tuloksettomasti mikrobilääkkeillä ja steroideilla, ja jotka tulivat oireettomiksi denosumabin käytön jälkeen. Vaikka kyseisessä tutkimuksessa oli denosumabin käytöstä saatu lupaavia tuloksia, hoidon mahdollisista haittavaikutuksista ei vielä ole kattavaa tietoa. Denosumabin käytössä osteonekroosin kehittymisen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja sen riskitekijät on minimoitava ennen käytön aloitusta. Mahdolliset myöhemmin kirurgista hoitoa vaativat hampaat tulee poistaa ennen lääkehoidon aloittamista. (30)

5.4 Hyberbaarinen happihoito

Hyberbaarinen happihoito toimii helpottamalla hapen siirtymistä kudoksiin. Tavallinen hoitokerta kestää 90 minuuttia ja hoitokertoja toistetaan usein sarjoittain.

Hoidossa potilas seisoo hyberbaarisessa kammiossa ja hengittää sataprosenttista happea normaalia ilmanpainetta (101 325 Pa) korkeammassa ilmanpaineessa. Tämän seurauksena hapen konsentraatio plasmassa lisääntyy, happi siirtyy 3-4 kertaa normaalia syvemmälle kudokseen ja kudosten happiosapaine nousee 10-14 kertaiseksi. Ylipaineen vaikutuksesta kudosturvotus vähenee, kapillaarisuonten uudismuodostus lisääntyy ja haavojen paraneminen nopeutuu. (31)

Osteomyeliitin hoidossa happihoito toimii voimistamalla tulehdussolujen toimintaa ja parantamalla sitä kautta isännän vastetta kipuun ja turvotukseen. Eräässä tutkimuksessa potilaat, jotka saivat hyberbaarista happihoitoa mandibulan osteomyeliitin oireiden

lievittämiseksi, raportoivat hoidon jälkeen sekä kivun, että turvotuksen vähentyneen hoidon myötä. Keskimäärin tässä tutkimuksessa potilaat kävivät läpi 40 hoitokertaa. (32)) Toisessa tutkimuksessa hyberbaarisella happiterapialla oli 80% onnistumisprosentti käytettäessä 21 päivää kestävää hoitoa (33). Näiden tutkimusten perusteella happihoito on toimiva lisä osteomyeliitin muun hoidon rinnalle oireiden lievittämiseksi, mutta se ei korvaa muita hoitomuotoja. Kummassakaan edellä mainitussa tutkimuksessa ei mainittu, oliko potilailla bakterielli vai steriili osteomyeliitti.

6. Leukaluun osteomyeliitti osana eräitä syndroomia

6.1 CRMO

CRMO (Chronic, recurrent, multifocal, osteomyelitis) on CNO:n (Chronic non-bacterial osteomyelitis) eli steriilin osteomyeliitin vakavin muoto. CRMO on lähinnä lasten ja nuorten autoimmuunisairaus, jossa potilailla esiintyy yksi tai useampi toistuvasti oireileva osteomyeliittipesäke. Eniten tapauksia on ilmennyt läntisissä maissa ja erityisesti Keski- ja Pohjois-Euroopassa, mutta tämä saattaa johtua näiden alueiden tavasta tunnistaa ja raportoida sairautta. (11)

CRMO on autoinflammatorinen sairaus eli siinä tulehduksen merkit (CRP, ESR, IL-6, TNF- α) ovat havaittavissa ilman vasta-aineita, patogeenejä tai antigeenispesifisiä T-soluja. Koska mitään tiettyä taudin markkereita ei verestä tai biopsiasta ole havaittavissa, tauti diagnosoidaan poissulkumenetelmällä. Luubiopsian avulla pystytään poissulkemaan mm. bakteriellin osteomyeliitin, neoplasian ja Langerhansin solun histiosytoosin. CRMO on harvinainen sairaus ja se ei vielä ole kovin hyvin tunnettu. Tästä syystä se on hyvin todennäköisesti alidiagnostoitu. (34)

Luutulehduspesäkkeet esiintyvät CRMO:ssa pääasiassa pitkien luiden pituuskasvun vyöhykkeillä, mutta niitä voi esiintyä myös muualla luustossa. Mandibulassa luutulehduspesäkkeitä esiintyy jopa 1,5-3% tapauksista. (1) Kliinisiä oireita luun inflammaatiosta ovat punoitus, kuumotus, turvotus ja kipu. Osalla potilaista esiintyy myös muiden elimien inflammaatiota, kuten psoriasista ja palmoplantaarista pustuloosia (8%), tulehduksellinen suolistosairaus (10%) tai voimakasoireinen akne (10%), jolloin oireet täyttävät SAPHO-syndrooman kriteerit (kts. seuraava kappale). Osalla potilaista esiintyy ristisuoliluunivelen tulehdusta. (11)

CRMO:n hoito perustuu tulehduskipulääkkeisiin, kortikosteroideihin, reumalääkkeisiin (metotreksaatti, sulfasalatsiini, TNF-estäjät) ja bisfosfonaatteihin. Tulehduskipulääkkeillä ja kortikosteroideilla vaikuttaa olevan tehokas vaikutus oireisiin lyhyellä aikavälillä, mutta ne eivät estä taudin oireiden palautumista myöhemmin. Pienellä määrällä potilaita hoidossa on kokeiltu pamidronaattia ja TNF-estäjiä ja näillä potilailla on saatu tauti pitkäaikaiseen remissioon. (11)

6.2 SAPHO

Lyhenne SAPHO tulee sanoista synoviitti, akne, pustuloosi, hyperostoosi ja osteiitti. SAPHO-syndroomaan liittyy yhdistelmä inflammatorisista tiloista luussa, nivelissä ja iholla. SAPHO-diagnoosin saamiseksi kaikkien viiden kriteerin ei tarvitse täytyä, mutta inflammaatiota tulee esiintyä sekä luustossa että iholla. Synoviitti ja osteiitti tarkoittavat nivel- ja luutulehdusta ja hyperostoosi luun liikakasvua. Palmoplantaarisessa pustuloosissa potilaalla on rakkulaista ihottumaa kämmenissä ja jalkapohjissa. Akne taas on yleinen ihosairaus, jossa talirauhaset tuottavat liikaa talia, tukkeutuvat ja tämän seurauksena tulehtuvat. SAPHO-syndrooman luuleesioiden oireet muistuttavat usein tuumoreiden tai bakteerin aiheuttamien infektioiden oireita ja siksi diagnoosia tehdessä täytyy nämä syyt ensin sulkea pois. (35)

SAPHO syndroomaa esiintyy kaikilla ikäryhmillä lapsuudesta aikuisuuteen, mutta se on yleisempi aikuisilla kuin lapsilla (11). Naiset sairastuvat hieman useammin kuin miehet. Lapsilla taudista puhutaan yleensä lyhenteellä CRMO (Chronic, recurrent, multifocal osteomyelitis; kts. edellinen kappale) ja sitä pidetään ns. ”lasten SAPHO-syndroomana”. Eniten tapauksia on raportoitu Japanista ja Euroopasta, todennäköisesti sen takia, että sairaus tunnetaan näillä alueilla paremmin kuin muualla maailmassa. (35) SAPHO on harvinainen sairaus ja sen prevalenssista ei ole tarkkaa tietoa, mutta vuosittaisen prevalenssin on arvioitu olevan 1/10000 kaukasialaisilla ja 0,00144/100000 japanilaisilla (36).

SAPHO:on kuuluvan osteiitin oireita ovat luun kipu, arkuus ja turvotus. Joissain tapauksissa potilailla esiintyy osteiitin yhteydessä kuumetta. Affektoituneita alueita voi olla missä tahansa osassa luustoa, yleisimmin sternokostoklavikulaarisella (rintakehän ja solisluiden) alueella. Osteomyeliittiä esiintyy mandibulassa 11% tapauksista. Hyperostoosi eli luun liikakasvu voi aiheuttaa potilailla uuden luun muodostusta sekä nivelten yhteenliittymistä. Synoviittia esiintyy SAPHO-potilailla lähinnä kehon suurissa nivelissä. Artriittia on raportoitu jopa 92,5 prosentilla SAPHO-potilaista. (36)

SAPHO:n tyypillisiä iholeesioita ovat palmoplantaarinen pustuloosi (PPP) sekä voimakasoireinen akne. Naisilla PPP esiintyy useammin kuin miehillä, toisaalta miehet kärsivät useammin aknesta. Iho-oireet voivat esiintyä ennen, jälkeen tai samanaikaisesti artriitin kanssa ja yleensä ne ovat yhteydessä osteiittiin tai artriittiin. Myös iho-oireilla on tyypillisesti pahenemis- ja remissiovaiheita samaan tapaan kuin luuoireilla. (36)

Syndrooman oirekuva on vaihteleva ja sen hoito on haastavaa. Pääasiassa hoito on oireenmukaista eikä syndroomaan ole parantavaa hoitoa. Tulehduskipulääkkeet ovat ensisijainen hoitomuoto ja niiden tarkoituksena on kipujen lievittäminen sekä tulehduksen hillitseminen. Tämän lisäksi käytetään mm. kortikosteroideja, kolkisiinia, sulfasalatsiinia ja metotreksaattia. (35)

Oraalisista kortikosteroideista ja biologisista lääkkeitä, kuten TNF-estäjistä on ollut potilaille hyötyä sekä luu- että iholeesioiden hoidossa. Bisfosfonaateista on potilaille ollut hyötyä vain luuleesioiden hoidossa eikä niillä ole vaikutusta potilaan iho-oireisiin. (36)

7. Tutkimuksen tavoitteet

Useimmiten leukaluun osteomyeliitti on bakteerin aiheuttama tulehdus. Potilaan oireet, taudin kliininen kuva tai radiologinen näkymä eivät kuitenkaan suoraan kerro, onko potilaan osteomyeliitti bakteerin aiheuttama vai autoinflammatorisen sairauden aiheuttama. Tästä johtuen leukaluun osteomyeliittiä hoidetaan yleensä ensisijaisesti mikrobilääkkeillä oletetun bakteriellin infektion hoitamiseksi. Tutkimuksen tarkoituksena on saada lisää tietoa autoinflammatorisesta osteomyeliitista ja helpottaa sen erotusdiagnostiikkaa bakteerin aiheuttamasta osteomyeliitista, jotta potilaille olisi mahdollista tarjota oikeanlaista hoitoa ja samalla vähentää turhien mikrobilääkehoitojen ja toimenpiteiden määrää.

8. Tutkimusaineisto - ja menetelmät

Työ oli kaksivaiheinen ja siihen kuului kirjallisuuskatsaus sekä potilasaineiston analysointi. Kirjallisuuskatsauksessa hyödynnettiin aiheeseen liittyviä jo tehtyjä tutkimuksia sekä aiheesta kirjoitettua oppikirjatietoa. Alkuperäistutkimukset ja katsausartikkelit haettiin Pubmed tietokannasta vuosilta 2005-2020.

Tutkimusaineistona oli HUS Pää- ja kaulakeskuksessa Suu- ja leukasairauksien linjassa diagnosoidut leukaluun osteomyeliitit vuosina 2008-2018. Potilaat tunnistettiin potilastietojärjestelmästä käyttäen hakukriteerinä diagnoosikoodia K10.21 (osteomyeliitti). Diagnoosin saaneista osalla osteomyeliitti oli bakteeritulehduksesta aiheutuva ja osalla autoinflammatorinen. Potilaskertomuksista kerättiin potilaan taustatiedoista ikä hoitoon tullessa ja oireiden alkaessa, sukupuoli, syntymäpaikka, muut sairaudet ja lääkitykset sekä allergiat. Taudin kulusta kirjattiin ylös oireet, sairauden kesto, sairauden hoito ja hoidon vaikutukset. Lisäksi kirjattiin käytetyt diagnostiset tutkimukset ja niiden tulokset. Löydökset tilastoitiin ja aineiston analysoinnin tarkoituksena oli tunnistaa bakteeriperäiselle ja autoinflammatoriselle osteomyeliitille tyypillisiä piirteitä. Tulosten toivottiin helpottavan eri osteomyeliitin tyyppien erottamista toisistaan ja osteomyeliittiin liittyvien hoitopäätösten tekemistä. Tutkimukselle haettiin tutkimuslupa HUS Pää- ja kaulakeskuksesta Suu- ja leukasairauksien linjasta.

Diagnoosikoodilla K10.21 (osteomyeliitti) löytyi 231 potilasta. Nämä potilastapaukset käytiin läpi ja tutkimusaineiston ulkopuolelle rajattiin kaikki ne potilaat, joiden sairaus liittyi joko säteilyn aiheuttamaan osteoradioneekroosiin tai lääkeaineiden, kuten bisfosfonaattien aiheuttamaan osteonekroosiin. Näitä potilaita oli 51kpl (22%). Lisäksi ulkopuolelle rajattiin osteomyeliittidiagnoosit, jotka myöhemmin paljastuivat muuksi sairaudeksi, kuten syöviksi, luutuviksi fibroomiksi tai kystiksi. Osa potilaista täytyi rajata aineiston ulkopuolelle siitä syystä, että potilaan hoito päättyi ennen osteomyeliitin tarkempaa tutkimusta tai hoitoa, tai tutkimukset, kuten bakteeriviljely oli tehty niin kauan sitten, että tietoja tutkimuksen tuloksista ei ollut enää saatavilla sähköisestä potilaskertomuksesta. Lopulta lisäksi neljä osteomyeliittipotilasta täytyi rajata aineiston ulkopuolelle, sillä potilaiden sairautta ei pystytty selkeästi luokittelemaan autoinflammatoriseksi tai bakterielliseksi osteomyeliittiksi. Lopullisen tutkimusaineiston kooksi muodostui näin ollen 77 potilasta.

Potilaat jaoteltiin tutkimuksessa kolmeen kategoriaan: akuutti bakterielli osteomyeliitti, krooninen bakterielli osteomyeliitti ja autoinflammatorinen (steriili) osteomyeliitti.

Tulostaulukoista löytyy myös sarake bakterielli osteomyeliitti, jossa sekä akuutti, että krooninen bakterielli osteomyeliitti on yhdistetty helpottamaan vertailua autoinflammatorisen ja bakteriellin osteomyeliitin välillä.

Akuutin bakteriellin osteomyeliitin kriteerit olivat: bakteerin aiheuttama osteomyeliitti, joka akutisoitui sairaalahoitoa vaativaan tilanteeseen, jossa potilaalla oli yleisoireita ja korkea CRP (>100). Akuutin bakteriellin osteomyeliitin kriteerit täytti aineistosta 8 potilasta.

Kroonisen bakteriellin osteomyeliitin kriteerinä oli bakterielli osteomyeliitti, joka parantui mikrobilääkehoidolla ja joka ei akutisoitunut missään taudin vaiheessa sairaalahoitoa vaativaan tilanteeseen. Krooninen bakterielli osteomyeliitti oli 34 potilaalla.

Autoinflammatorisen osteomyeliitin ryhmän kriteereinä oli diagnoosi autoinflammatorinen osteomyeliitti tai positiivinen vaste antiresorptiiviselle lääkitykselle tai nämä molemmat. Näillä kriteerein autoinflammatorinen osteomyeliitti oli aineistosta 35 potilaalla.

9. Tulokset

9.1 Ikä ja sukupuoli

Aineiston potilaista 93,5% oli syntyperältään suomalaisia. Loput 6,5% olivat ympäri maailmaa eri alueilta Suomeen maahan muuttaneita.

Taulukko 1. Potilaiden sukupuoli osteomyeliitin (OM) tyypin mukaan.

Sukupuoli	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Naiset	4 (50,0)	22 (64,7)	26 (61,9)	24 (68,6)	51 (66,2)
Miehet	4 (50,0)	12 (35,3)	16 (38,1)	11 (31,4)	26 (33,8)

Naisten määrä oli sekä bakteriellin (61,9%) että autoinflammatorisen osteomyeliitin (68,6%) kohdalla hieman suurempi kuin miesten (Taulukko 1).

Taulukko 2. Potilaiden iän keskiarvo vuosina ja keskihajonta osteomyeliitin (OM) tyypin mukaan.

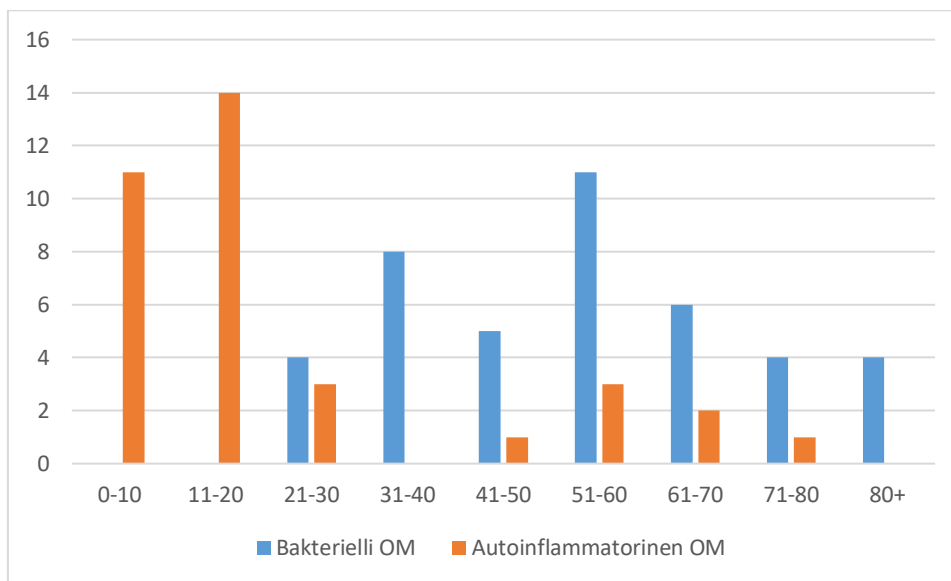
Akuutti bakterielli OM N=8		Kroninen bakterielli OM N=34		Bakterielli OM yhteensä N=42		Autoinflammatorinen OM N=35		Yhteensä N=77	
Ikä	Keskihajonta	Ikä	Keskihajonta	Ikä	Keskihajonta	Ikä	Keskihajonta	Ikä	Keskihajonta
57,9	16,00	51,9	17,8	53,1	17,4	22,1	20,0	39,7	23,9

Potilaiden ikä tilastoitiin oireiden alkamishetkestä. Autoinflammatorisen osteomyeliitin oireiden alkamisen keski-ikä 22,1 vuotta oli huomattavasti pienempi, kuin kroonisen bakteriellin osteomyeliitin, 53,1 vuotta. (Taulukko 2.)

Taulukko 3. Potilaiden ikä vuosina osteomyeliitin (OM) tyypin mukaan.

Ikä ryhmittäin	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
0-10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (31,4)	11 (14,3)
11-20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (40,0)	14 (18,2)
21-30	1 (12,5)	3 (8,8)	4 (9,5)	3 (8,6)	11 (14,3)
31-40	0 (0,0)	8 (23,5)	8 (19,0)	0 (0,0)	16 (20,8)
41-50	0 (0,0)	5 (14,7)	5 (11,9)	1 (2,9)	11 (14,3)
51-60	4 (50,0)	7 (20,6)	11 (26,2)	3 (8,6)	25 (32,5)
61-70	2 (25,0)	4 (11,8)	6 (14,3)	2 (5,7)	14 (18,2)
71-80	0 (0,0)	4 (11,8)	4 (9,5)	1 (2,9)	9 (11,7)
80+	1 (12,5)	3 (8,8)	4 (9,5)	0 (0,0)	8 (10,4)

Taulukossa 3 on listattu potilaiden ikä oireiden alkamisajankohtana ikäryhmittäin. Autoinflammatorisissa osteomyeliiteissä 71%:ssa tapauksista oireet alkavat ennen 20 vuoden ikää. Bakterielleja osteomyeliitteja ei raportoitu yhdelläkään alle 20-vuotiaalla. Bakteriellin osteomyeliitin esiintyvyyshuippu on 51-60 vuoden iässä, kun taas autoinflammatorisen osteomyeliitin alle 20-vuotiaana (Kuva 1).



Kuva 1. Bakteriellit (N=42) ja autoinflammatoriset (N=35) osteomyeliitit (OM) ikäryhmittäin.

9.2 Tupakointi, alkoholi ja huumeet

Taulukko 4. Potilaiden päihteiden käyttö osteomyeliitin tyypin mukaan.

Päihteet	Akuutti bakteriell OM N=8	Kroninen bakteriell OM N=34	Bakteriell OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Tupakointi	6 (75,0)	12 (35,3)	18 (42,9)	7 (20,0)	25 (32,5)
Alkoholi	2 (25,0)	5 (14,7)	7 (16,7)	0 (0,0)	7 (9,1)
Huumeet	0 (0,0)	4 (11,8)	4 (9,5)	0 (0,0)	4 (5,2)

Taulukkoon 4 on merkitty potilaiden tupakointi, runsas alkoholin käyttö ja aikaisempi suonensisäisten (iv) huumeiden käyttö. Päihteiden käyttö on tilastossa merkitty positiiviseksi, jos potilasteksteissä on maininta tupakoinnista, alkoholin liikkakäytöstä tai huumeiden käytöstä. Päihteiden käyttö on tieto, joka potilaan anamneesiin yleensä kirjataan. Kuitenkaan

kaikilta potilailta päihteiden käytöstä ei välttämättä ole vastaanotolla kysytty tai sitä ei välttämättä ole kirjattu potilasjärjestelmään. On siis mahdollista, että tupakointi, alkoholin liikkakäyttö tai huumeiden käyttö on todellisuudessa tilastoitua yleisempää.

Tupakointi oli autoinflammatoristen osteomyeliittipotilaiden kohdalla vähäisempää, kuin bakteriellien osteomyeliittipotilaiden. Autoinflammatorinen osteomyeliitti alkaa usein jo lapsuudessa, joten luku oli siitäkin syystä pienempi kuin bakteriellin osteomyeliitin kohdalla. Kuitenkin myös yli 20-vuotiaissa tupakoivien osuus autoinflammatoristen osteomyeliittipotilaiden kohdalla oli 26,9%, joka oli edelleen alhaisempi kuin bakteriellin osteomyeliittipotilaiden 42,9%.

Runsasta alkoholin käyttöä tai aikaisempaa iv-huumeiden käyttöä ei autoinflammatorisessa potilasryhmässä raportoitu lainkaan.

9.3 Mahdollinen taudin laukaiseva tekijä

Taulukko 5. Osteomyeliitille mahdollinen altistava tekijä osteomyeliitin (OM) tyypin mukaan.

Mahdollinen altistava tekijä	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Hammasperäinen infektio	5 (62,5)	17 (50,0)	22 (52,4)	6 (17,1)	28 (36,4)
Hampaan poisto	1 (12,5)	10 (29,4)	11 (26,2)	3 (8,6)	14 (18,2)
Oikominen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (11,4)	4 (5,2)
Murtuma	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,8)	1 (2,9)	3 (3,9)
Muu syy	1 (12,5)	1 (2,9)	2 (4,8)	1 (2,9)	4 (5,2)
Ei tunnistettua altistavaa tekijää	1 (12,5)	5 (14,7)	6 (14,3)	18 (51,4)	24 (31,2)

Taulukkoon 5 on lueteltu osteomyeliitin mahdolliset etiologiset tekijät. Lähes 80% bakteriellin osteomyeliitin tapauksista oli yhdistetty aiheutuneen hammasperäisen infektion tai hampaan poiston seurauksena. Muita mahdollisia aiheuttajia olivat leukaluun patologinen tai tapaturmasta aiheutunut murtuma, implantointi tai proteesin painokohta.

Myös autoinflammatorisista osteomyeliiteistä neljäsosa (25,7%) oli taudin alkuvaiheessa yhdistetty joko hammasperäiseen infektiin tai hampaan poistoon. Oikomista pidettiin mahdollisena taudin laukaisevana tekijänä 11,4%:ssa tapauksista. Muita mahdollisia taudin laukaisevina pidettyjä tekijöitä olivat nielutulehdus ja kova isku leukaan. Puolta tapauksista (51,43%) ei ollut taudin alkuvaiheessa osattu yhdistää mihinkään laukaisevaan tekijään.

9.4 Tutkimukset

Taulukko 6. Potilaista tehdyt tutkimukset osteomyeliitin (OM) tyyppin mukaan.

Tutkimukset	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
PTG	8 (100,0)	34 (100,0)	42 (100,0)	35 (100,0)	77 (100,0)
KKTT	2 (25,0)	20 (58,8)	22 (52,4)	14 (40,0)	36 (46,8)
TT	8 (100,0)	20 (58,8)	28 (66,7)	15 (42,9)	43 (55,8)
MRI	2 (25,0)	9 (26,5)	11 (26,2)	25 (71,4)	36 (46,8)
Luustokartta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (54,3)	19 (24,7)
Koepala	7 (87,5)	27 (79,4)	34 (81,0)	30 (85,7)	64 (83,1)
Bakteeriviljely	8 (100,0)	30 (88,2)	38 (90,5)	29 (82,9)	67 (87,0)
PCR	0 (0,0)	8 (23,5)	8 (19,0)	13 (37,1)	21 (27,3)

Taulukossa 6 on listattu potilaista osteomyeliitin diagnosointia varten otetut kuvantamistutkimukset, koepala, bakteeriviljely sekä yleisbakteeri-PCR-tutkimus (PCR).

Jokaisesta aineiston potilaasta oli otettu diagnostiikan tueksi PTG-kuva. Suurimmalle osalle oli tehty joko MRI- tai TT-tutkimus maligniteetin poissulkemista varten. Kun potilaalla oli autoinflammatorisen osteomyeliitin diagnoosi, oli osalle potilaista arvioitu tarpeelliseksi tehdä luustokarttatutkimus mahdollisen multifokaalisuuden toteamiseksi. Luustokartta oli tehty 54,3%:lle autoinflammatorisen osteomyeliitin potilaista.

Bakteeriviljely oli tehty 87,0%:lle potilaista ja PCR 27,3%:lle potilaista.

9. 5 Oireet

Taulukko 7. Potilaiden oireet osteomyeliitin (OM) tyypin mukaan.

Oireet	Akuutti bakterielli OM N=8	Krooninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Kipu	6 (75,0)	26 (76,5)	32 (76,2)	35 (100,0)	67 (87,0)
Turvotus	7 (87,5)	22 (64,7)	29 (69,0)	33 (94,3)	62 (80,5)
Suun avausrajoitus	3 (37,5)	9 (26,5)	12 (28,6)	22 (62,9)	34 (44,2)
Tunnottomuus	4 (50,0)	15 (44,1)	19 (45,2)	9 (25,7)	28 (36,4)
Turvonneet imusolmukkeet	1 (12,5)	4 (11,8)	5 (11,9)	6 (17,1)	11 (14,3)
Punoitus	3 (37,5)	7 (20,6)	10 (23,8)	5 (14,3)	15 (19,5)
Kuume	7 (87,5)	2 (5,9)	9 (21,4)	4 (11,4)	13 (16,9)
Sekvesteröinti	2 (25,0)	19 (55,9)	21 (50,0)	2 (5,7)	23 (29,9)
Hampaiden liikkuvuus	2 (25,0)	5 (14,7)	7 (16,7)	2 (5,7)	9 (11,7)
Päänsärky	0 (0,0)	3 (8,8)	3 (7,1)	2 (5,7)	5 (6,5)
Allodynia	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (4,8)	1 (2,9)	3 (3,9)
Märkä (intraoraali)	7 (87,5)	23 (67,6)	30 (71,4)	0 (0,0)	29 (37,7)
Luu paljastut/ yhteys luuhun	2 (25,0)	11 (32,4)	13 (31,0)	0 (0,0)	13 (16,9)
Ekstraoraalifisteli	2 (25,0)	7 (20,6)	9 (21,4)	0 (0,0)	9 (11,7)
Patologinen murtuma	0 (0,0)	5 (14,7)	5 (11,9)	0 (0,0)	5 (6,5)
Ei oireita	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,3)

Akuutin bakteriellin osteomyeliitin yleisimmät oireet olivat turvotus (87,5%), märkäeritys (87,5%), kuume (87,5%) ja kipu (75,0%) (Taulukko 7).

Kroonisen bakteriellin osteomyeliitin yleisimmät oireet olivat kipu (74,5%), märkäeritys (67,7%), turvotus (64,7%) ja sekvesteröinti (55,9%) (Taulukko 7).

Autoinflammatorisen osteomyeliitin yleisimmät oireet olivat kipu (100%), turvotus (94,3%), suun avausrajoitus (62,9%) sekä tunnottomuus (25,7%). Krooniselle bakteriellille osteomyeliitille tyypillistä märkäeritystä, ekstraoraalifisteleitä, paljastunutta luuta tai patologista murtumaa ei raportoitu yhdelläkään tutkimuksen autoinflammatorisen osteomyeliitin potilaista. Luun sekvesteröintiä raportoitiin kahdella potilaalla (5,7%), kun kroonisen bakteriellin osteomyeliitin tapauksissa sitä raportoitiin yli puolella (55,9%) potilaista. Suun avausrajoitus (62,9%) oli autoinflammatorisessa osteomyeliitissä huomattavasti yleisempää kuin bakteriellisessa osteomyeliitissä (28,6%) (Taulukko 7).

9.6 Mikroöbölöydökset

Taulukko 8. Mikroöbölöydökset.

MIKROBİLÖYDÖKSET	Bakterielli OM	Autoinflammatorinen OM	Yhteensä, osuus kaikista näytteistä	Yhteensä, osuus kaikista löydöksistä
	N = 37 n (%)	N = 29 n (%)	N = 66 n (%)	N = 187 n (%)
AEROBIT				
Suun normaalflooraa	5 (13,5)	2 (6,9)	7 (10,6)	7 (10,6)
Gram-positiiviset kokit	40 (81,1)	31 (82,8)	61 (92,4)	71 (38,0)
<i>Str. viridans</i>	21 (56,8)	21 (72,4)	42 (63,6)	42 (22,5)
<i>Str. anginosus</i>	13 (35,1)	5 (17,2)	18 (27,3)	18 (9,6)
<i>Str. pyogenes</i>	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (1,5)	1 (0,5)
<i>Rotbia mucilaginosu/ dentocariosa</i>	1 (2,7)	1 (3,5)	2 (3,0)	2 (1,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (8,1)	2 (6,9)	5 (7,6)	5 (2,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2,7)	1 (3,5)	2 (3,0)	2 (1,1)
<i>Lactococcus - laji</i>	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,5)
Gram-positiiviset sauvat	1 (2,7)	4 (13,8)	5 (7,6)	5 (2,7)
Gram + -sauva	1 (2,7)	4 (13,8)	5 (7,6)	5 (2,7)
Gram-negatiiviset kokit	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (1,5)	1 (0,5)
<i>Neisseria apatogenica</i>	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (1,5)	1 (0,5)
Gram-negatiiviset sauvat	2 (5,4)	1 (3,5)	3 (4,6)	3 (1,6)
<i>Klebsiella oxytoca/ pneumoni</i>	1 (2,7)	1 (3,5)	2 (3,0)	2 (1,1)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,5)
Muut löydökset	9 (24,3)	4 (13,8)	13 (19,7)	13 (7,0)
Aerobista sekaflooraa	9 (24,3)	4 (13,8)	13 (19,7)	13 (7,0)
MIKROAEROFIILIT				
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,5)
ANAEROBIT				
Gram-positiiviset kokit	5 (13,5)	1 (3,5)	6 (9,0)	6 (3,2)
<i>Parvimonas micra</i>	3 (8,1)	1 (3,5)	4 (6,1)	4 (2,1)
Anaerobinen Gram + kokki	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (1,1)
Gram-positiiviset sauvat	18 (32,4)	9 (31,0)	22 (33,3)	27 (14,4)
<i>Lactobacillus - laji</i>	4 (10,8)	0 (0,0)	4 (6,1)	4 (2,1)
<i>Actinomyces -laji</i>	5 (13,5)	6 (20,7)	11 (16,7)	11 (5,9)
<i>Propionibakteerilaji</i>	6 (16,2)	2 (6,9)	8 (12,1)	8 (4,9)
<i>Anaerobisia gram + sauvoja</i>	3 (8,1)	1 (3,5)	4 (6,1)	4 (2,1)
Gram-negatiiviset kokit	1 (2,7)	1 (3,5)	2 (3,0)	2 (1,1)
<i>Veillonella - laji</i>	1 (2,7)	1 (3,5)	2 (3,0)	2 (1,1)
Gram-negatiiviset sauvat	25 (46,0)	13 (24,1)	25 (37,9)	38 (20,4)
Anaerobisia gram neg. sauvoja	11 (29,7)	4 (13,8)	15 (22,7)	15 (8,0)
<i>Fusobacterium -laji</i>	6 (16,2)	4 (13,8)	10 (15,2)	10 (5,4)
<i>Prevotella -laji</i>	8 (21,6)	5 (17,2)	13 (19,7)	13 (7,0)
Muut löydökset	5 (13,5)	2 (6,9)	7 (3,7)	7 (3,7)
Anaerobista sekaflooraa	5 (13,5)	2 (6,9)	7 (3,7)	7 (3,7)
SIENET				
<i>Candida albicans</i>	4 (10,8)	2 (6,9)	6 (9,1)	6 (3,2)

Taulukkoon 8 on merkitty kaikki potilaiden leukaluun osteomyeliitin tutkimuksen yhteydessä saadut bakteeriviljelylöydökset. Kaikki autoinflammatorisen osteomyeliitin bakteeriviljelynäytteet oli otettu leukaluusta. 60% bakteriellin osteomyeliitin viljelynäytteistä oli otettu luubiopsiana ja loput 40% oli viljelty märkänäytteestä.

Yleisin yksittäinen bakteerilöydös oli sekä bakteriellissa että autoinflammatorisessa osteomyeliitissä *Str. viridans*, joka on yksi yleisimmistä suun normaalin mikrobiston bakteereista. Bakterielleissa osteomyeliiteissä sitä löytyi 56,8%:sta viljelynäytteistä ja autoinflammatorisissa 72,4%:sta. Toinen yleinen löydös oli *Str. anginosus*, joka myös kuuluu suun normaaliin mikrobistoon.

Vain muutama löydös oli suun normaaliin mikrobistoon kuulumattomia bakteereja. Näitä olivat *Klebsiella oxytoca* ja *Klebsiella pneumoniae*, stafylokokit, *Str. pyogenes* ja propionibakteerilajit. Potilaita, joiden näytteissä esiintyi näitä bakteereita, oli 17kpl (25,8%). Näistä 17 osteomyeliitistä 6 oli autoinflammatorisia ja 11 kroonisia bakterielleja osteomyeliittejä.

Autoinflammatorisen osteomyeliitin ryhmän bakteeriviljelynäytteissä vain kolmessa (10,3%) oli tuloksena täysin negatiivinen löydös. Mikrobilöydöksiä tässä ryhmässä oli yhteensä 71 (29 potilasta, joista otettiin bakteeriviljely) ja näiden kasvusta 25 (35,2%) oli kuvailtu erittäin niukaksi ja 53 (74,6%) niukaksi tai erittäin niukaksi. Bakteriellissa ryhmässä löydöksiä oli 117 ja näistä 11 (9,4%) oli kuvailtu erittäin niukaksi ja 62 (53,0%) niukaksi tai erittäin niukaksi.

Aineistosta poimittiin myös tieto siitä, kuinka monella potilaalla bakteeriviljelyllä saatiin tulokseksi vain yksittäinen löydös, jonka kasvu oltiin kuvailtu joko erittäin niukaksi tai niukaksi. Näitä näytteitä löytyi autoinflammatorisesta ryhmästä 38,5% ja bakteriellista ryhmästä 10,8%. Näytteitä, joista löytyi vain niukkoja tai erittäin niukaksi kuvailtuja kasvuja, tai negatiivinen löydös, löytyi autoinflammatorisesta ryhmästä 22/29 (75,9%) ja bakteriellista ryhmästä 16/37 (43,2%).

Taulukko 9. Yleisbakteeri-PCR-löydökset verrattuna viljelylöydöksiin.

Bakteriellit osteomyeliitit	
PCR-Löydös	Viljelylöydökset
Tutkimus epäonnistunut	<i>Str. viridans</i> (++) , aerobista sekaflooraa (++)
<i>Actinomyces</i> -laji	<i>Str. viridans</i> (+), anaerobista sekaflooraa (+), anaerobisia gram negat. sauvoja, <i>Fusobacterium</i> -laji (+)
Negatiivinen	<i>Staphylococcus aureus</i> (++)
<i>Mogibacterium timidum</i> , Gram posit. sauva	Aerobista sekaflooraa (+), anaerobisia gram negat. sauvoja (++) , <i>Actinomyces</i> -laji (++) , <i>Fusobacterium</i> -laji (++) , <i>Prevotella</i> -laji (++)
Anaerobi gram negat. sauva	Suun normaalia flooraa (++) , <i>Str. viridans</i> (++) , <i>Klebsiella pneumoniae</i> (+++), anaerobisia gram negat. sauvoja, <i>Prevotella</i> -laji (++) , <i>Parvimonas micra</i> (+), <i>Candida albicans</i> (+++)
<i>Str. viridans</i>	<i>Rothia denticola</i> (erittäin niukka kasvu), <i>Cutibacterium</i> -laji (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	Aerobisia gram posit. sauvoja, <i>Str. viridans</i> (erittäin niukka kasvu), <i>Lactobacillus</i> -laji, anaerobisia gram posit. sauvoja, anaerobisia gram negat. sauvoja, <i>Prevotella</i> -laji (+), <i>Cutibacterium</i> -laji (+)
Negatiivinen	<i>Str. viridans</i> (+), <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (+), <i>Actinomyces</i> -laji (+), anaerobisia gram negat. sauvoja (+)

Autoinflammatoriset osteomyeliitit	
PCR-Löydös	Viljelylöydökset
<i>Veillonella</i> -laji	<i>Str. viridans</i> ja <i>Str. anginosus</i> (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	Aerobista sekaflooraa (+), <i>Str. viridans</i> (+), <i>Str. anginosus</i> (+), <i>Actinomyces</i> -laji (+)
<i>Str. mitis</i> (Viridans -laji)	<i>Str. viridans</i> (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	<i>Neisseria apatogenica</i> (erittäin niukka kasvu)
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Str. viridans</i> (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	Negatiivinen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ja <i>Cutibacterium</i> -laji (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	Negatiivinen
Negatiivinen	Aerobista sekaflooraa (++) , <i>Str. viridans</i> (++) , <i>Actinomyces</i> -laji (++) , anaerobista sekaflooraa (++) , <i>Prevotella</i> -laji (++)
Negatiivinen	<i>Str. viridans</i> (erittäin niukka kasvu)
Negatiivinen	Negatiivinen
Tutkimus epäonnistunut	Anaerobista sekaflooraa (erittäin niukka kasvu), <i>Str. viridans</i> (+), <i>Staphylococcus aureus</i> (+), <i>Actinomyces</i> -laji (+), aerobinen Gram + sauva
Negatiivinen	<i>Str. viridans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ja <i>Rothia</i> -laji (erittäin niukka kasvu), anaerobisia gram negat. sauvoja (+)

Taulukossa 9 on verrattu potilaiden bakteeriviljelynäytteitä yleisbakteeri-PCR-löydöksiin niillä potilailla, joilla PCR-tutkimus oli tehty. Suurimmassa osassa tapauksista sekä bakteriellissa että autoinflammatorisessa osteomyeliitissä PCR-löydös ei vastannut bakteeriviljelylöydöksiä.

Autoinflammatoristen osteomyeliittien PCR-löydöksistä 8/13 on negatiivisia. Bakterielleissa osteomyeliiteissä vastaava luku on 3/8. Yleisesti ottaen voi sanoa, että PCR-tutkimus ei

antanut yhdenkään näytteen kohdalla mitään hyödyllistä lisätietoa bakteeriviljelyyn verrattuna.

9.7 Hoito

9.7.1 Mikrobilääkkeet

Taulukko 10. Suun kautta annosteltu mikrobilääkitys osteomyeliitin (OM) tyyppin mukaan.

Mikrobilääkitys	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Hoidettu mikrobilääkkein	8 (100,0)	33 (97,1)	41 (97,6)	30 (85,7)	71 (92,2)
Doksisykliini	5 (62,5)	20 (58,8)	25 (59,5)	14 (40,0)	39 (50,6)
V-pen	2 (25,0)	15 (44,1)	17 (40,5)	19 (54,3)	36 (46,8)
Amoksisilliini	2 (25,0)	16 (47,1)	18 (42,9)	12 (34,3)	30 (39,0)
Kefaleksiini	2 (25,0)	8 (23,5)	10 (23,8)	11 (31,4)	21 (27,3)
Metronidatsoli	2 (25,0)	6 (17,6)	8 (19,0)	9 (25,7)	18 (23,4)
Klindamysiini	1 (12,5)	8 (23,5)	9 (21,4)	9 (25,7)	18 (23,4)

85% autoinflammatorisista osteomyeliiteistä hoidettiin mikrobilääkkein ennen oikean diagnoosin varmistumista tai bisfosfonaatin käyttöä hoidossa. Autoinflammatorisen osteomyeliitin ja bakteriellin osteomyeliitin hoidossa käytetyt mikrobilääkkeet eivät eronneet toisistaan, sillä molemmissa ryhmissä oli alkuun ajatuksena ollut bakteriellin osteomyeliitin hoito.

Potilaiden mikrobilääkehoidon kesto tilastoitui sairaskertomusmerkintöihin perustuen n. viikon tarkkuudella. Keskimäärin autoinflammatorisen osteomyeliitin mikrobilääkehoito kesti kaiken kaikkiaan 10,7 kuukautta koostuen useasta eri lääkeaineesta ja useasta eri kuurista. Bakteriellin osteomyeliitin mikrobilääkehoito kesti keskimäärin 6,3 kuukautta.

9.7.2 Bisfosfonaatit & kortikosteroidit

Leukaluun autoinflammatorisen osteomyeliitin hoidossa oli aikuisilla potilailla käytetty bisfosfonaattina tsoledronihappo-infuusioita. Näitä potilaita löytyi aineistosta 14 (40% aineiston autoinflammatorisen osteomyeliitin potilaista) ja jokainen potilas oli saanut positiivisen vasteen bisfosfonaattihoidolle. Lapsilla bisfosfonaattina oli käytetty pamidronaatti-infuusioita, joka oli annettu potilaille useimmiten kolmena annoksena 4 kuukauden välein. Näitä potilaita aineistosta löytyy 12 (34,3%) ja myös nämä potilaat olivat kaikki saaneet positiivisen vasteen bisfosfonaattihoidolle.

Kortikosteroidi prednisoloni oli ollut käytössä kaiken ikäisillä potilailla leukaluun autoinflammatorisen osteomyeliitin hoidossa. Näitä potilaita oli yhteensä 10 (28,6%) ja heistä jokainen oli saanut positiivisen vasteen kortisonihoidolle.

9.7.3 Kirurgia

Taulukko 11. Osteomyeliitin (OM) hoidossa käytetyt kirurgiset toimenpiteet osteomyeliittityypeittäin.

Kirurgia	Akuutti bakterielli OM N=8	Kroninen bakterielli OM N=34	Bakterielli OM yhteensä N=42	Autoinflammatorinen OM N=35	Yhteensä N=77
	n (%)	n %	n %	n %	n %
Hampaan poisto/saneeraus	4 (50,0)	17 (50,0)	21 (50,0)	4 (11,4)	25 (32,5)
Revisio/sekvesterin poisto	2 (25,0)	16 (47,1)	18 (42,9)	4 (11,4)	22 (28,6)
Viisaudenhampaan aiheen poisto	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (25,7)	9 (11,7)

Yleisimmät kirurgiset toimenpiteet leukaluun osteomyeliitin hoidossa olivat hampaan poistot ja revisiot. Nuorilla autoinflammatorisen leukaluun osteomyeliitin hoidon yhteydessä viisaudenhampaan aihe poistettiin melko usein (25,7%). (Taulukko 11)

9.8 SAPHO & CRMO

Potilaista, joilla oli leukaluun autoinflammatorinen osteomyeliitti, oli diagnosoitu 14,3 prosentilla CRMO ja 17,1 prosentilla SAPHO. Yhteensä 31,4 prosentilla oli diagnosoitu autoinflammatoriseen osteomyeliittiin liittyvä syndrooma.

Autoinflammatoriseen osteomyeliittiin on yhdistetty nivel-, iho-, ja suolisto-oireet. Autoinflammatorisen osteomyeliitin potilailla 31,4 prosentilla raportoitiin niveloireita, 48,6 prosentilla iho-oireita ja 14,3 prosentilla suolisto-oireita. Kaikilta potilailta tietoa oireista ei ollut saatavilla, sillä kaikilta tätä informaatiota ei ollut kysytty tai sitä ei muuten voitu päätellä sairaskertomusmerkinnöistä. Määrä voi siis todellisuudessa olla suurempi.

10. Pohdinta

Yksi tutkimuksen lähtökohdista oli olettaa siitä, että autoinflammatorisia osteomyeliitteja hoidetaan turhaan mikrobilääkehoidolla ennen oikean diagnoosin varmistumista. Pitkäkestoiset ja hyödyttömät mikrobilääkehoidot ovat haitallisia sekä potilaalle itselleen että yhteiskunnalle antibioottiresistenssin ollessa kasvava ongelma maailmanlaajuisesti. Tämän tutkielman aineiston potilaista 85,7 prosentissa autoinflammatorisista osteomyeliittitapauksista oli osteomyeliittiä hoidettu vähintään yhdellä mikrobilääkekuurilla ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista. Keskimäärin potilaan mikrobilääkehoidon pituus oli ollut kaikkiaan 10,7 kuukautta koostuen useasta eri lääkeaineesta ja useasta eri kuurista. Tästä voidaan päätellä, että autoinflammatorisen osteomyeliitin diagnoosin saaminen kestää usein pitkään ja potilaille määrätään usein pitkäkestoisia tai toistuvia mikrobilääkekuureja, jotka voitaisiin varhaisemmalla diagnoosilla välttää. Oikealla diagnoosilla voidaan välttää myös turhia hammastoimenpiteitä ja jopa hampaan poistoja, kun ymmärretään, että oireet eivät ole näissä tapauksissa hampaan sairaudesta johtuvia.

Toinen oletus oli, että autoinflammatorinen osteomyeliitti on paljon harvinaisempi kuin bakteriellinen osteomyeliitti ja että hammaslääkäri kohtaa vastaanottollaan sitä useammin bakteriellin osteomyeliitin. Tutkimuksen potilasaineistossa autoinflammatorisia osteomyeliittejä oli kuitenkin lähes yhtä paljon kuin bakteriellejä osteomyeliittejä. Tämä tukee ajatusta siitä, että autoinflammatorista osteomyeliittiä ei osata epäillä, eikä sitä osata tunnistaa.

Leukaluun bakteriellin ja autoinflammatorisen osteomyeliitin oireiden todettiin eroavan toisistaan jonkin verran, vaikka yhtäläisyyksiäkin löytyy. Märkäeritystä esiintyi 67 prosentissa bakterielleista osteomyeliiteistä joko ekstraoraalifistelin tai intraoraalisen märkimisen muodossa. Tämä on varma merkki bakteriellista osteomyeliitista. Jos märkää ei esiinny, on bakteriellin osteomyeliitin mahdollisuus edelleen olemassa, mutta epäily autoinflammatorisesta osteomyeliitistä tulisi herätä. Myöskään paljastunutta luuta, fisteliyhteyttä luuhun tai patologista murtumaa ei raportoitu yhdelläkään autoinflammatorista osteomyeliittiä sairastavista potilaista. Toisaalta suun avausrajoitus oli selkeästi yleisempi oire autoinflammatorisessa osteomyeliitissä kuin bakteriellisessä osteomyeliitissä. Kipua raportoiti noin 75 prosenttia bakterielleista osteomyeliittipotilaista, kun taas autoinflammatorisista osteomyeliittipotilaista kipua raportoiti 100%. Myös turvotus oli autoinflammatorisessa osteomyeliitissä bakteriellia yleisempää.

Potilaan ikä on tutkimuksen perusteella hyvä indikaattori antamaan vihjettä siitä, onko potilaan leukaluun osteomyeliitti bakterielli vai autoinflammatorinen. Bakteriellia leukaluun osteomyeliittiä ei todettu tutkimuksessa yhdelläkään alle 20-vuotiaalla potilaalla, kun taas suurin osa leukaluun autoinflammatorisista osteomyeliiteistä alkoi oireilla lapsuudessa. Autoinflammatorisen osteomyeliitin oireiden alkamisiän keskiarvo oli tutkimuksen potilailla 22,1 vuotta ja bakteriellin 53,1 vuotta. Autoinflammatorinen leukaluun osteomyeliitti ei kuitenkaan tulosten perusteella aina ala lapsuudessa ja noin 30 prosentissa tapauksista potilas raportoi oireensa alkaneen vasta yli 20-vuotiaana. Autoinflammatorisen osteomyeliitin mahdollisuus on siis myös aikuisten potilaiden kohdalla olemassa, jos taudin oirekuva on märkimätön tai ei muuten viittaa selkeästi bakteriellin osteomyeliittiin. Autoinflammatorinen osteomyeliitti on bakteriellia osteomyeliittiä todennäköisempi vaihtoehto myös silloin, kun oire-episodit toistuvat ja oireet alkavat mikrobilääkehoidon jälkeen uudelleen, vaikka tauti näytti aikaisemmin parantuneen.

Myös osteomyeliitin kehittymistä edeltävä hampaan poisto tai hammasperäinen infektiio viittaa bakteriellin osteomyeliittiin, sillä nämä luovat bakteereille reitin luuhun. 52,4 prosenttia bakterielleistä osteomyeliiteistä yhdistettiin hammasperäiseen infektiioon ja 26,2 prosenttia hampaan poistoon, kun vastaavat luvut autoinflammatorisissa osteomyeliiteissä olivat 17,1 prosenttia ja 8,6 prosenttia. Noin 50 prosenttia autoinflammatorisista osteomyeliiteistä ei osattu taudin alkuvaiheessa yhdistää mihinkään altistavaan tekijään, kun taas bakteriellit osteomyeliitit yhdistettiin noin 84 prosentissa tapauksista joko hammasperäiseen infektiioon, hampaan poistoon, leukaluun murtumaan tai muuhun syyhyn. Ns. ”tyhjästä” ilmestynyt leukaluun osteomyeliittipesäke viittaa autoinflammatoriseen osteomyeliittiin, joskin ei ole täysin poissuljettua, että jokin hammasperäinen infektiio tai trauma kuten hampaan poisto tai oikomishoito, voisi altistaa steriilin luutulehduspesäkkeen muodostumiselle. Tätä aihetta voisi olla hyvä tutkia lisää.

Tutkimuksen bakteriellin ryhmän potilaista 90,5 prosentille oli tehty bakteeriviljely joko luu- tai märkänäytteestä. Yleisimmät löydökset olivat aerobisia gram-positiivisia kokkeja (81,1% viljelmistä), anaerobisia gram-negatiivisia sauvoja (46,0%) tai anaerobisia gram-positiivisia sauvoja (32,4%). Yleisimmät yksittäiset löydökset olivat *Str. viridans* (56,8%) ja *Str. anginosus* (35,1%). Tämä tulos poikkeaa mm. prof. Scullyn oppikirjan tiedosta, jonka mukaan leukaluun bakteriellin osteomyeliitin tyypillisin aiheuttaja on *Staph. aureus*. (7) Tätä lajia löytyi aineistossa vain 8,1 prosentista bakteriellien osteomyeliittien näytteistä.

Autoinflammatorisesta ryhmästä 85 prosentille oli tehty bakteeriviljely luubiopsiasta. Näistä näytteistä vain kolmessa (10,3% viljelmistä) raportoitiin negatiivinen tulos. Autoinflammatorisen osteomyeliitin luutulehduspesäkkeet ovat steriilejä, joten tulos on ristiriidassa tämän tiedon kanssa. Kuitenkin kaikki tutkimuksen autoinflammatorisen ryhmän potilaat olivat hyötynneet bisfosfonaattihoidosta, mutta eivät olleet parantuneet taudista edeltävästi saamallaan mikrobilääkityksellä, joten hyvin todennäköisesti ainakin osassa viljelmistä tulokset selittynevät näytteen sylki- tai ihokontaminaatiolla. Ryhmän mikrobilöydösten kasvusta 35,2% oli kuvailtu erittäin niukaksi ja 74,6% niukaksi tai erittäin niukaksi, mikä tukee ajatusta kontaminaatiosta. 93 prosenttia kroonisista, bakterielleista osteomyeliiteistä on kuvattu olevan polymikrobiaalista alkuperää (4). 38,5% autoinflammatorisen osteomyeliitin viljelmistä sisälsi vain yksittäisen mikrobin, jonka kasvu oli kuvailtu erittäin niukaksi tai niukaksi. Nämä tulokset viittaavat erittäin vähäisen kasvun takia kontaminaatioon. Vastaava luku bakteriellien osteomyeliittien kohdalla oli 10,8%. Kuitenkin 24,1% autoinflammatorisen osteomyeliitin viljelmistä sisälsi mikrobeja, joiden määrä oli kuvattu joko kohtalaiseksi tai runsaaksi. Tuloksista voi päätellä, että oikean diagnoosin varmistumista on todennäköisesti mahdollista nopeuttaa mahdollisimman aseptisellä näytteenottotekniikalla sekä mikrobilöydösten oikealla tulkinnalla. Sylki – tai ihokontaminaation mahdollisuus tulee ottaa tulosten tulkinnassa huomioon.

Bakteeriviljely- ja PCR-löydösten välillä löytyi sekä bakteriellin että autoinflammatoristen osteomyeliittien ryhmässä ristiriitaisuuksia. Tämä voi osittain johtua siitä, että osa näytteistä oli otettu keskenään eri aikaan. Toisaalta käytetty PCR-menetelmä ei sovellu hyvin näytteille, joissa esiintyy useita bakteereita. PCR-näytteet eivät tuoneet potilaan hoitoa hyödyttävää lisätietoa lainkaan ja osa tutkimuksista oli lisäksi vastattu epäonnistuneiksi. Vastaavissa viljelynäytteissä oli todettu useita eri bakteereita. Viljely vaikuttaa tutkimuksen perusteella olevan PCR-menetelmään verrattuna ylivoimainen tutkimustapa tutkittaessa leukaluun osteomyeliitin mahdollista taudinaiheuttajaa. Viljelyn tuloksena saadaan useampia bakteerilöydöksiä kuin PCR-menetelmällä ja viljelystä saadaan myös aina bakteerien herkkyystulos, jota PCR-menetelmällä ei saada. Potilaan hoidon ja mikrobilääkityksen kannalta tämä on tärkeä asia. PCR-menetelmää voisi mahdollisesti suositella viljelyn lisäksi leukaluun osteomyeliitissä tilanteeseen, jossa potilas on jo saanut useita mikrobilääkehoitoja ja tavanomaiset suun infektioiden tehoavat mikrobilääkkeet eivät ole potilaan osteomyeliittia parantaneet. Tällöin leuassa oletettavasti bakteriellin osteomyeliitin ollessa kyseessä olisi enää vain yhtä tiettyä lajia jäljellä. Lisäksi PCR-menetelmän keskeinen hyöty on se, että sillä voidaan löytää bakteereja, joita ei voida todeta perinteisillä viljelymenetelmillä.

Bakteriellin ja autoinflammatorisen leukaluun osteomyeliitin hoitolinjat eivät taudin alkuvaiheessa eronneet paljoakaan toisistaan, sillä lähtökohtana lähes jokaisen taudin hoidossa oli oletus siitä, että kyseessä on bakterielli osteomyeliitti. Mikrobilääkehoito on bakteriellin osteomyeliitin ensisijainen hoitomuoto, mutta 85% myös autoinflammatorisista osteomyeliiteistä hoidettiin mikrobilääkkein ennen oikean diagnoosin varmistumista tai bisfosfonaatin käyttöä hoidossa. Autoinflammatorisen osteomyeliitin ja bakteriellin osteomyeliitin hoidossa käytetyt antibiootit eivät eronneet toisistaan. Autoinflammatorista osteomyeliittiä hoidettiin mikrobilääkkein keskimäärin pidempään kuin bakteriellia osteomyeliittiä. Keskimäärin autoinflammatorisen osteomyeliitin mikrobilääkehoito kesti kaiken kaikkiaan 10,7 kuukautta koostuen useasta eri lääkeaineesta ja useasta eri kuurista, kun bakteriellin osteomyeliitin antibioottihoito kesti keskimäärin 6,3 kuukautta. Autoinflammatorisen osteomyeliitin mahdollisuutta tulisi harkita, jos kuukausien mittainen mikrobilääkitys ei ole tuottanut tulosta. Kyseessä voi tietysti olla myös väärin kohdennettu lääkitys tai vaikka lääkkeen huono penetroituminen luuhun.

Kirurgiaa kuten hampaan poistoja tai revisioita tehtiin bakteriellisissa osteomyeliitissä useammin kuin autoinflammatorisessa osteomyeliitissä, jos ei oteta huomioon viisauden hampaan aiheiden poistoa lapsipotilailta. Hampaiden poistoja toteutettiin luonnollisesti useammin bakteriellia osteomyeliittiä sairastaville potilaille, joilla oli todennäköisemmin huonokuntoisemmat hampaat, kuin autoinflammatorisen osteomyeliitin potilailla jo pelkästään iän perusteella. Usein bakteriellin osteomyeliitin taustalla oli hammasperäinen infektio. Revisioita ja sekvesterien poistoja tehtiin useammin bakteriellisissa osteomyeliitissä, sillä sekvesterointi oli muutenkin harvinaisempaa autoinflammatorisessa ryhmässä.

Autoinflammatorisen leukaluun osteomyeliitin potilaista 31,4 prosentilla oli diagnosoitu joko CRMO tai SAPHO. Ei siis ole harvinaista, että leukaluun autoinflammatoriseen osteomyeliittiin liittyisi jompikumpi näistä syndroomista. Syndroomien mahdollisuus tulee ottaa leukaluun autoinflammatorisen osteomyeliitin kohdalla huomioon ja niiden merkkejä, kuten iho- tai niveloireita tulee etsiä potilasta haastatteleamalla ja esimerkiksi potilaan kämmenet tutkimalla. Syndroomiin viittaavat merkit voivat johtaa potilaan kannalta tarpeellisten erikoisalakonsultaatioiden toteutumiseen ja sitä kautta potilas voi saada apua mahdollisiin muihin oireisiin. Potilas tulee myös itse tietoiseksi siitä, että oireet liittyvät keskenään toisiinsa.

11. Johtopäätökset

Tutkimuksen tulosten perusteella voidaan päätellä, että autoinflammatorisen osteomyeliitin diagnoosin saaminen kestää usein pitkään ja potilaille määrätään usein pitkäkestoisia mikrobilääkekuureja, jotka voitaisiin varhaisemmalla diagnoosilla välttää. Oireiden, löydösten, potilaan iän ja mahdollisten altistavien tekijöiden tunnistamisen perusteella voidaan arvioida melko luotettavasti, onko potilaan osteomyeliitti autoinflammatorinen. Bakteeriviljely luunäytteistä tulee suorittaa mahdollisimman aseptisellä tekniikalla, jotta mahdollinen sylki- tai ihokontaminaatio voidaan välttää. Myös mikrobilöydösten oikea tulkinta ja erityisesti näytekontaminaation mahdollisuuden huomioon ottaminen on tärkeää. Erityisesti epäily autoinflammatorisesta osteomyeliitistä tulisi herätä, jos osteomyeliitti ei ole merkivä, sen taustalla ei ole hammasperäistä infektiota tai hampaan poistoa, oirejaksot ovat toistuvia, potilas on alle 20-vuotias tai potilas ei ole saanut pitkälle mikrobilääkekuurille vastetta vaan oireet palaavat aina uudestaan mikrobilääkityksestä huolimatta.

12. Lähdeluettelo

- (1) G. Bocchialini, L. Ferrari, M. Rossini, ym. Chronic nonbacterial osteomyelitis involving the mandible: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2017; 37 s. 149-153
- (2) S. Bagheri, "Oral and Maxillofacial Infections", Kirjassa: Clinical review of Oral and Maxillofacial surgery. 2. painos. St. Louis, Missouri: Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc 2014, s. 95-118
- (3) K. Buch, A.C. Baun Thuesen, ym., Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International* 2019; 104, s. 544-553
- (4) J. Hupp, E. Ellis, M. Tucker, "Complex Odontogenic Infections", Kirjassa: Contemporary Oral and Maxillofacial surgery, 7. painos, Philadelphia, PA: Elsevier Inc 2019 s. 335-363
- (5) Y. Kusuyama, K. Matsumoto, S. Okada, ym. "Rapidly Progressing Osteomyelitis of the mandible", *Hindawi Case Reports in Dentistry*, 2013 Article ID 249615
- (6) B. Neville, D. Damm, C. Allen, A. Chi, "Pulp and Periapical Disease" Kirjassa: Color Atlas of Oral and Maxillofacial Diseases, Philadelphia, PA: Elsevier Inc 2019, s.79 - 92
- (7) C. Scully, "Rheumatology and orthopaedics" Kirjassa: Scully's Medical Problems in Dentistry, 7. painos, Churchill Livingstone, Elsevier Inc 2014, s. 427-451
- (8) T. Gudmundsson, P. Torkov, T. Thygesen. Diagnosis and Treatment of Osteomyelitis of the Jaw – A Systematic Review (2002-2015) of the Literature, *Journal of Dentistry & Oral Disorders*, 2017;3, Article NO. 1066
- (9) D. Baur, M. Altay, A. Flores-Hidalgo, ym., Chronic Osteomyelitis of the Mandible: Diagnosis and Management—An Institution's Experience Over 7 Years, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015;73 s. 655-665
- (10) M. Baltensperger, G. Eyrich, "Definition and classification", Kirjassa: Osteomyelitis of the Jaws, Berlin, Heidelberg: Springer, 2009 s. 5-56

- (11) C. Hedrich, S. Hofmann, J. Pablik, ym. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), *Pediatric Rheumatology* 2013;11, Article NO. 47
- (12) T. Haefl, C. Scott, T. Campbell, ym. Acute and Chronic Suppurative Osteomyelitis of the Jaws: A 10-Year Review and Assessment of Treatment Outcome, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018;76(12), s. 2551-2558
- (13) G.F. Koorbusch, P. Fotos, K. Terhark-Goll, Retrospective assessment of Osteomyelitis: Etiology, Demographics, Risk factors, and Management in 35 cases, *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 1992;74, s. 149-154
- (14) K. Prasad, S. Prasad, N. Mouli, S. Agarwal Osteomyelitis in the Head and Neck, *Acta Otolaryngol*, 2007;127(2), s. 194 - 205
- (15) T. Mäki, K. Höök, R. Suuronen, C. Lindqvist, Alaleuan osteomyeliitti: kasvokipujen harvinainen syy, *Duodecim* 2005;121, s. 2345-2351
- (16) S.M. Kim, S.K. Lee, Chronic non-bacterial osteomyelitis in the jaw, *Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2019;45(2), s. 68-75
- (17) M. Mäkinen, O. Carpén, V-M. Kosma, ym. ”Nivelet, luusto ja pehmytkudokset” Kirjassa: *Patologia*, 1. painos, Helsinki: Duodecim 2012 s. 1073-1122
- (18) V. Coviello, M. Stevens “Contemporary Concepts in the Treatment of Chronic Osteomyelitis”, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics North America* 2007;19(4) s. 523-534
- (19) E. Guimarães, F. Pedreira, B. Correia Juã, ym. Clinical Management of Suppurative Osteomyelitis, Bisphosphonate-Related Osteonecrosis, and Osteoradionecrosis: Report of Three Cases and Review of the Literature, *Hindawi Case Reports in Dentistry*, 2013 Article ID 402096
- (20) A. Chronopoulos, T. Zarra, M. Ehrenfeld, S. Otto, Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review, *International Dental Journal* 2018; 68, s. 22-30

- (21) D. Rosella, P. Papi, R. Giardino, ym., Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and Practical guidelines, *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 2016; 6(2) s. 97-104
- (22) G. Tenore, G. Palaia, G. Gaimari, ym. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological update. *Senses Sci.* 2014;1 s.147–52
- (23) J. Kellokoski, L. Niskanen, Lääkkeen aiheuttama leukaluun osteonekroosi, *Sic!* 2014;2 s. 46-49
- (24) O. Di Fede, V. Panzarella, R. Mauceri ym., The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention, *Biomed Research International* 2018: Article ID 2684924
- (25) W. Zimmerli “Osteomyelitis Therapy- Antibiotic Therapy”, Kirjassa: Baltensperger M., Eyrich G. *Osteomyelitis of the Jaw*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2009 s. 179-190
- (26) M. Vora, H. Suryavanshi, H. Baonerkar, C. Hawaldar, Surgical management of chronic suppurative osteomyelitis of mandible in an elderly patient – a case report, *International Journal of Current Research and Review*, 2014;6(9), s. 58-64
- (27) M. Montonen, T. Iizuka, D. Hallikainen, C. Lindqvist, Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1993;75(1), s. 5-11
- (28) H. Morbach, M. Stenzel, H. Girschick, Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis, *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2008;4(11), s. 570-571
- (29) A. Just, S. Adams, T. Brinkmeier ym., Successful treatment of primary chronic osteomyelitis in SAPHO syndrome with bisphosphonates, *Journal of the German Society of Dermatology* 2008; 6(8), s. 657-660
- (30) F. Hallmer, M. Korduner, A. Moystad, T. Bjornland, Treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaw with denosumab shows remarkable results—A report of two cases, *Clinical Case Reports* 2018; 6(12), s. 2434-2437

(31) J. Suvilehto, O. Arola, M. Valtonen, Ylipainehappihoito. Lääkärin käsikirja [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Available at <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt01387/search/ylipainehappihoito>.

Accessed 22/5/2020, 2017

(32) J. Handschel, S. Brussermann, R. Depprich, ym., Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Patients With Osteomyelitis of the Mandible. Mund Kiefer Gesichtschir. 2007;5 s. 285-290

(33) C-Y. Chen, K-P Lin, S-H Lu, ym.. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemodialysis patients with chronic osteomyelitis. Ren Fail. 2008;30(2) s. 233–237.

(34) M.R. Roderick., R. Shah, V. Rogers, ym., Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) - advancing the diagnosis. Pediatric Rheumatol Online, 2016;14 s. 47

(35) L. Khanna, G. El-khoury, SAPHO Syndrome – A Pictorial Assay, Iowa Orthopaedic Journal 2012;32, s. 189-195

(36) I. Rukavina, SAPHO syndrome: a review, Journal of children's Orthopaedics, 2015;9(1) s. 19-27